

Aus der Klinik für Neurologie  
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Deuschl)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**DER EINFLUSS DER TIEFEN HIRNSTIMULATION DES NUCLEUS  
SUBTHALAMICUS AUF GREIFBEWEGUNGEN VON PATIENTEN  
MIT DER PARKINSON-KRANKHEIT**

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
**ANNETTE HABBEN**  
aus Walsrode

Kiel 2011

**Referent: Prof. Dr. Volkmann, Neurologische Klinik und Poliklinik des  
Universitätsklinikums**

**Korreferent: Prof. Dr. Mehdorn, Klinik für Neurochirurgie**

**Tag der mündlichen Prüfung: 02.08.2013**

*für meine Töchter Laura und Sophie*

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>4</b>
<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>FRAGESTELLUNG .....</b>	<b>11</b>
<b>METHODEN .....</b>	<b>11</b>
TESTPERSONEN .....	11
EXPERIMENTELLE VERFAHREN.....	12
DATENAUFZEICHNUNG .....	14
DATENANALYSE .....	15
STATISTIKEN.....	16
<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>17</b>
KINEMATISCHE ANALYSE DER HANDBEWEGUNGEN BEI DEN GESUNDEN KONTROLLPATIENTEN .....	17
KINEMATISCHE ANALYSE DER HANDBEWEGUNGEN BEI PARKINSON-PATIENTEN IM STIM OFF - MED OFF ZUSTAND.....	18
KINEMATISCHE ANALYSE DER HANDBEWEGUNGEN BEI PARKINSONPATIENTEN IM STIM ON - MED OFF ZUSTAND .....	19
<b>DISKUSSION .....</b>	<b>21</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>26</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>29</b>
<b>TABELLEN-LEGENDEN/BESCHREIBUNGEN .....</b>	<b>35</b>
TABELLE 1 .....	35
TABELLE 2.....	35
<b>LEGENDE/BESCHREIBUNGEN DER ABBILDUNGEN .....</b>	<b>36</b>
ABBILDUNG 1 .....	36
ABBILDUNG 2 .....	37
ABBILDUNG 3 .....	37
ABBILDUNG 4 .....	38
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>48</b>

# Einleitung

---

Das idiopathische Parkinsonsyndrom ist mit einer Prävalenz von 100-200/100.000 Einwohner eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen in Deutschland, deren Prävalenz mit zunehmenden Alter kontinuierlich ansteigt [1]. Klinisch ist der Morbus Parkinson durch die Symptomentrias Bradykinese, eine Verlangsamung von Bewegungen, Rigor, eine Muskelsteifigkeit, und Ruhetremor, ein Zittern in Ruhebedingungen gekennzeichnet [2, 3]. Desweiteren finden sich Störungen der Körperhaltung, der posturalen Reflexe, autonome Störungen sowie kognitive Einschränkungen und psychische Veränderungen [2, 3].

Neuropathologisch ist die Parkinson Erkrankung gekennzeichnet durch das Auftreten von intrazytoplasmatischen, eosinophilen Einschlusskörperchen, die Alpha Synuclein enthalten (Lewy Körperchen), welche mit einem progredienten Zelluntergang vergesellschaftet sind [4]. Diese progrediente Neuronendegeneration scheint in einer gewissen Reihenfolge in Abhängigkeit der Projektionsgebiete der Axone abzulaufen [5, 6]. Initial sind der Bulbus olfactorius, autonome Zentren des Darmes sowie verschiedene Hirnstammkerne betroffen. Im Verlauf zeigen sich neuropathologische Veränderungen im Vorderhirn, in der Amygdala, im Hippocampus und in der Substantia nigra, schließlich auch im Mesokortex, im Striatum und sensorischen Assoziationsfeldern [5]. Das Ausmaß und Stadium der neuropathologischen Veränderungen korreliert mit dem Schweregrad der Parkinsonerkrankung [5, 6].

Pathophysiologisch steht bei der Parkinson Erkrankung der Zelluntergang in der ventrolateralen Substantia nigra pars compacta mit einem resultierenden Dopaminmangel im Striatum im Vordergrund [7]. Dopamin ist durch Interaktion mit postsynaptischen D1 und D2 Rezeptoren an striatalen Neuronen und Interaktion mit cholinergen striatalen Interneuronen [8] an der Kontrolle von den efferenten, hemmenden gabaergen Projektionen zu weiteren Basalganglienkerne beteiligt. Der genaue Wirkmechanismus des Dopamins ist wegen widersprüchlicher experimenteller Daten nicht ganz geklärt, derzeit wird im Modell angenommen, dass Dopamin die „signal-to-noise ratio“ der striatalen Neurone und Interneurone erhöht, so dass starke Inputs von den schnellen, phasisch aktivierenden, glutamatergen kortikalen und thalamischen Afferenzen zum Striatum weiter gebahnt werden, während schwache Inputs zum Striatum weiter reduziert werden und somit eine

Kontrastverstärkung der konkurrierenden striatalen Informationseingängen hervorgerufen wird [9].

Bei Dopaminmangel durch Degeneration der nigralen Afferenzen bei der Parkinson Krankheit wird die „signal-to-noise ratio“ reduziert, die Kontrastverstärkung der striatalen, parallel eingehenden Informationsflüsse vermindert und die Informationsverarbeitung und -weitergabe an die zu selektierenden, inhibitorischen striatalen Efferenzen gestört.

Medikamentöse Therapieversuche zur Behandlung des Morbus Parkinson zielen auf eine Erhöhung des Dopaminlevels an den synaptischen Endigungen der nigralen Afferenzen im Striatum. Molekularbiologisch erfolgt im synaptischen Spalt die Elimination des Dopamin zum einen über hochaffine Dopamintransporter an der präsynaptischen Nervenendigung, zum anderen über enzymatischen Abbau durch die Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und die glial lokalisierte Monoamin-Oxidase B (MAO-B) (Überblick [3]). Medikamentös erfolgt die Behandlung durch Substitution mit einer Vorstufe des Dopamin, dem L-Dopa, welches in die verbliebenen, nigralen, dopaminergen Nervenendigungen aufgenommen wird, durch eine Decarboxylase (AADC) in Dopamin umgewandelt und wie das endogene Dopamin in den synaptischen Spalt freigesetzt wird. Zum anderen kann der Dopaminmangel medikamentös durch sogenannte Dopaminagonisten behandelt werden, die direkt prä- und postsynaptisch vorwiegend D2 Rezeptoren stimulieren. Ein weiterer Therapieansatz zur Erhöhung der synaptischen Dopaminkonzentration stellt die Hemmung der Dopamin abbauenden Enzyme durch MAO-B und COMT Hemmer dar (Überblick [2]).

Eine langjährig bestehende medikamentöse Behandlung stößt jedoch an ihre Grenzen. Eine langandauernde L-Dopa Therapie induziert Wirkungsfluktuationen mit wechselnden Zuständen verminderter Beweglichkeit („Off-Zustand“) und Phasen, bei denen neben der guten Beweglichkeit („On-Zustand“) überschüssig unwillkürliche, störende Überbewegungen, sogenannte Dyskinesien, auftreten [2]. In einem solchen, medikamentös austherapierten Zustand hat sich in den letzten Jahren eine neue, operative Therapieoption entwickelt, die eine kontinuierliche, gute Beweglichkeit ohne störende Dyskinesien bewirkt: die sogenannte hochfrequente, tiefe Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus (STN-HFS) [10].

Die Idee zur STN-Stimulation als therapeutische Option beim Morbus Parkinson ist aus pathophysiologischen Überlegungen zur Rolle und Funktion des STN innerhalb der Basalganglien (Abbildung 1) hervorgegangen.

Hinweise aus neueren tierexperimentellen Daten haben gezeigt, dass der STN neben dem Striatum einen Haupteingangskern der Basalganglienschleifen darstellt [11].

Lange bekannt sind inhibitorische GABAerge Afferenzen aus dem Globus pallidum pars externum (GPE), der, seinerseits kontrolliert durch das Striatum, eine tonische Inhibition auf den STN ausübt. Aus neueren Daten ist jedoch bekannt, dass der STN zusätzlich, vergleichbar mit dem Striatum phasisch-exzitatorische, glutamaterge Afferenzen aus dem zerebralen Kortex [11] und dem Thalamus [12] erhält, die als „hyperdirekte“ Projektion bezeichnet werden. Desweiteren faszilitieren dopaminerge Bahnen aus der Substantia nigra pars compacta [13] und modulieren cholinerge Bahnen aus dem pedunkulopontinen Kern und Tegmentum den STN [14]. Somit hat der STN eine zentrale Position innerhalb der Basalganglien bei der Bearbeitung und Sortierung afferenter Informationen (Abbildung 1).

Die Efferenzen des STN faszilitieren über glutamaterge Projektionen die Basalganglienausgangskerne, die Substantia nigra pars reticulata (SNr) und den Globus pallidum pars internum (GPI). Diese Ausgangskerne projizieren zum einen zu intralaminären und ventromedialen Nuclei des Thalamus, die zurück zu Basalganglienkernen [15] und zum motorischen Kortex [16] projizieren und somit einen kortiko-basalganglien-thalamischen Loop schliessen. Desweiteren projizieren der GPI und SNr zu Hirnstammkernen insbesondere dem pedunkulopontinen Nukleus (PPN), der über retikuläre Bahnen zum Rückenmark und über intralaminäre thalamische Kerne zurück zu den Basalganglien projiziert und eine subkortikale Basalganglienschleife bildet [14]. Der STN stellt damit eine wichtige Kontrollstation der efferenten Basalganglienprojektionen innerhalb der thalamokortikalen und subkortikalen Basalganglienschleife dar (Abbildung 1).

Die verschiedenen Projektionen des kortikalen und subkortikalen Basalganglien-Loops sind somatotopisch angeordnet und scheinen in segregierten, parallelen Kanälen gegliedert zu sein [16]. So bestehen parallel arbeitende, funktionelle Einheiten, die jedoch auf verschiedenen Ebenen innerhalb der Basalganglien interagieren. Inhibitorische Kollateralen und Verbindungen durch inhibitorische Interneurone [17] zwischen striatalen Neuronen [18] und Neuronen der Basalganglienausgangskerne, wie der SNr [19], ermöglichen eine Interaktion zwischen den verschiedenen, segregierten Kanälen. Auch im STN spiegelt sich dieses Bauprinzip der segregierten Kanäle wider [20].

Die Informationsverarbeitung innerhalb dieser segregierten Kanäle unterliegt dem Prinzip einer Disinhibition [21], an der der STN wesentlich beteiligt ist.

GABAerge Neurone der Basalganglien-Ausgangskerne üben eine kontinuierlich, inhibitorische Kontrolle über den Thalamus und den Hirnstamm aus. Der STN als vorgeschaltete Station reguliert über facilitierende Projektionen zu den Ausgangskernen den Tonus dieser Inhibition. Bei einer motorischen Aktion führen fokussierte, exzitatorische Inputs aus dem Kortex zum Striatum und zum STN in bestimmten Kanälen zu einer Disinhibition verschiedener Subpopulationen thalamischer und Hirnstammkerne [21]. Aus dieser anatomisch funktionellen Anordnung ist eine Hypothese zu der Funktion der Basalganglien abgeleitet worden. Durch die phasisch-exzitatorische kortikale Anregung bestimmter Kanäle innerhalb der Basalganglien wird durch Disinhibition der selektierten Kanäle gegenüber den nicht selektierten, tonisch inhibierten Kanälen eine Kontrastverstärkung erwirkt, so dass eine Betonung oder Selektion einer bestimmten Aktion innerhalb eines motorischen Programms [22] oder eine positive Verstärkung einer Information innerhalb eines Lernprozesses [23] möglich wird.

Bei der Parkinson Erkrankung verändert sich die Entladungscharakteristik und damit die Funktionstüchtigkeit des STN [24]. Mit MPTP behandelten Affen zeigt sich eine erhöhte Spontanentladungsrate, vermehrt rhythmisch-burstende Entladungsmuster sowie vermehrt oszillierende Neurone [25]. Desweiteren finden sich vermehrt Synchronisationen zwischen benachbarten STN Neuronen, die als Hinweis auf eine Aufhebung der Segregation von Informationen in den verschiedenen Kanälen innerhalb des STN eingeordnet worden sind [25]. Diese veränderte Charakteristik der STN-Entladung konnte mit intraoperativen Ableitungen bei Parkinsonpatienten auch für den menschlichen STN bestätigt werden [26]. Diese veränderte Charakteristik des Entladungsverhaltens des STN führt folglich zu einer veränderten, „fehlerhaften“ Informationsweitergabe über die Efferenzen zu den Basalganglienausgangskernen, so dass der thalamokortikale und subkortikale Basalganglienloop über die Fehlfunktion des STN in der Aktionsselektion des motorischen Programmes eingeschränkt werden. Passend zu dieser Hypothese zeigte sich im MPTP Affenmodell, dass eine Ausschaltung des STN durch eine Subthalamatomie zu einer dramatischen Verbesserung aller Parkinsonsymptome des Tieres führte [27].

Aus diesen pathophysiologischen Aspekten zum STN wurde die Therapieoption einer tiefen Hirnstimulation im STN (STN-HFS) zur Behandlung des M. Parkinson entwickelt.

Klinisch verbessert die STN-HFS alle Kernsymptome der Parkinsonsymptomatik: den Tremor, den Rigor sowie die Bradykinese [10] und vermag damit die Lebensqualität von Patienten deutlich zu verbessern [28].



Neben motorischen Symptomen vermag die STN Stimulation auch nicht-motorische Symptome wie autonome Störungen der Blase [29-31], Depression und Angststörungen [32-36] zu verbessern. STN-HFS führt nicht zu einer allgemeinen Verschlechterung kognitiver Funktionen im Sinne einer Demenz [37], bestimmte Teilaspekte der kognitive Funktionen wie frontal-exekutive Funktionen [34] oder verbale Flüssigkeit [38] sowie vorbestehende psychiatrische Störungen [38-40] können jedoch durch die STN-HFS verschlechtert werden. Die motorischen Symptome, insbesondere die Bradykinese, werden durch die STN-HFS um etwa 60% gebessert, so dass postoperativ etwa die Hälfte der dopaminergen Medikation reduziert werden kann [10]. Im Prinzip vermag die STN-HFS die motorischen Symptome soweit zu verbessern wie eine optimale dopaminerge Medikation, allerdings ohne die L-Dopa induzierten, unerwünschten Überbewegungen und Wirkfluktuationen hervorzurufen [10]. Diese positiven Effekte auf die motorischen Symptome sind langfristig stabil. Nach 5 Jahren ist der Effekt der STN-HFS auf die motorischen Symptome, insbesondere auf die Bradykinese, vergleichbar gut [41].

Bradykinese umfasst verschiedene Aspekte der motorischen Beeinträchtigung, wie z.B. die verlängerte Reaktionszeit um Bewegungen einzuleiten [42, 43], die verlängerte Zeit, die gebraucht wird um ungewollte Bewegungen zu stoppen [44], die vorzeitige, schnelle Ermüdung während kontinuierlicher längerer Aufgaben[45] und die Langsamkeit der Bewegung [42, 43].

Schwierigkeiten bei der Durchführung von aufeinander folgenden motorischen Handlungen [46] oder gleichzeitigen Bewegungen [47] repräsentieren eine weitere Eigenschaft der Bradykinese. Es ist gezeigt worden, dass die Durchführung von motorischen Aufgaben, die aus zwei verschiedenen Bewegungskomponenten bestehen, zu einer zusätzlichen Verlangsamung der Bewegungen führt, die über die Summe der Verlangsamung jeder Unterkomponente hinaus geht [46, 47]. Diese zusätzliche Entschleunigung der kombinierten Bewegung ist auf ein verlängertes Inter-Onset Intervall zwischen den beiden Bewegungskomponenten bei den Parkinsonpatienten zurückzuführen, gedeutet als eine Fehlfunktion, von einem Bewegungsprogramm zum nächsten zu wechseln [46, 47].

Zur Beurteilung und Testung der bradykinetischen Symptome eignen sich besonders gezielte Greifbewegungen. Sie repräsentieren funktionell relevante Bewegungen im alltäglichen Leben, die gut geeignet sind, die verschiedenen Aspekte der Bradykinese wie die Reaktionszeit, Bewegungsgeschwindigkeit oder Präzision bei der Durchführung der Aufgabe zu testen. Außerdem stellt die gezielte Greifbewegung eine zusammengesetzte Bewegung dar, welche die

Koordination von zwei verschiedenen Bewegungssegmenten untersucht. Sie besteht zum einen aus einer Transportphase der Hand zu einer genau definierten räumlichen Zielposition, in der hauptsächlich proximale Muskeln des Oberarmes und des Schultergürtels aktiviert werden. Zum anderen beinhaltet die gezielte Greifbewegung die Griffphase, in der die Griffformation entsprechend den tatsächlichen Eigenschaften des Gegenstandes angepasst wird und vorwiegend distale Handmuskeln aktiviert werden [48]. Es wird angenommen, dass den zwei Bestandteilen der Bewegung verschiedene Bewegungsprogramme zugrunde liegen, die weitestgehend unabhängig sind, die aber gleichzeitig aktiviert werden und funktionell im Zuge der zielgerichteten Handlung durch koordinierende Strukturen höherer Ordnung gekoppelt werden [48].

Bei unbehandelten Parkinsonpatienten ist die gezielte Greifbewegung in mehreren kinematischen Aspekten gestört. Verglichen mit der Kontrollgruppe ist die Gesamttransportzeit verlängert und die relative Zeit zur maximalen Geschwindigkeitsabnahme sowie die maximale Ellenbogenbeschleunigung verkürzt [49]. Die Koordination der Transportphase und der Grifföffnung ist gestört: Parkinsonpatienten zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutlich verzögerte Grifföffnung in Relation zum Beginn der Transportkomponente [49, 50]. Ebenso weisen die Parkinsonpatienten auch stärker segmentierte und unregelmäßigere Bewegungsbahnen als die Kontrollgruppe auf. Während der Transportweg für die normale Kontrollgruppe synchron abgestimmt in der vertikalen und der horizontalen Ebene ausgeführt werden kann, ist die gezielte Greifbewegung bei Parkinsonpatienten aufgespalten in eine anfängliche vertikale Aufwärtsbewegung und in eine darauf folgende horizontale Bewegung in Richtung des Zielortes [51]. Ein wichtiger Faktor bei der gezielten Greifbewegung ist die Genauigkeit, die den Parkinsonpatienten beim Zielen abverlangt wird [49]: Je grösser die Genauigkeit für das Zielen auf das Objekt erforderlich ist, desto unregelmäßiger und gestörter sind die Geschwindigkeit und das Beschleunigungsprofil der Transportphase [49, 52]. Diese kinematischen Veränderungen der gezielten Greifbewegung sind auch bei Patienten nachzuweisen, bei denen klinisch ein Hemiparkinsonismus diagnostiziert wurde. Bei diesen Patienten sind die kinematischen Veränderungen auch auf der klinisch unauffälligen Seite nachweisbar, allerdings subtiler [53].

Der Effekt der STN-Stimulation auf die bradykinetischen Störungen der Hand/Armbewegungen wurde in postoperativen kinematischen Analysen bei Parkinsonpatienten bereits untersucht.

Durch An- bzw. Abschalten der STN-HFS, wurde in diesen beiden Stimulationszuständen die Verbesserung bestimmter verschiedener Aspekte der kinematischen Bewegungsparameter aufgezeigt, die der Normalisierung der Basalganglienaktivität durch die STN-HFS zugeschrieben wurde [54-57].

## Fragestellung

---

Ziel dieser Studie war es, den Effekt der STN-HFS auf eine extern getriggerte, gezielte Greifbewegung sowie die Koordination der beiden Subkomponenten der Greifbewegung, der Transport- und der Greifphase, bei Parkinsonpatienten zu untersuchen. Für diese Fragestellung wurde die kombinierte gezielte Greifbewegung mit der Durchführung der einzelnen Unterkomponenten der Bewegung, d.h. der isolierten Transportbewegung und der isolierten Griffformation verglichen.

## Methoden

---

### ***Testpersonen***

Für diese Studie wurden 16 Parkinsonpatienten (9 Frauen, 7 Männer; durchschnittliches Alter  $64.3 \pm 6.6$  Jahre) mit chronisch implantierten, bilateralen STN-Elektroden im stabilen Behandlungszustand (durchschnittliche Zeit post OP  $28.4 \pm 18.7$  Monate) und 11 altersmäßig abgestimmte gesunde Kontrollpersonen (7 Frauen, 4 Männer, durchschnittliches Alter  $66.4 \pm 4.4$  Jahre) untersucht, nachdem sie eine schriftliche Zustimmung zu dieser Studie gegeben hatten. Die Studie war von der hiesigen Ethikkommission genehmigt worden.

Die klinischen Daten der Patienten wurden aus den Krankenakten zum Zeitpunkt der Studie erhoben. Der Symptomschweregrad wurde mit Hilfe der UPDRS III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ermittelt, deren Gesamtpunktzahl von 0-108 Punkte reicht. Die Werte steigen mit dem Schweregrad der Symptome.

Ausführliche Informationen zu den klinischen Charakteristiken der Parkinsonpatienten sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Operation wurde in einem chronischen Zustand der Krankheit durchgeführt (durchschnittliches Alter zum Zeitpunkt der Operation  $62.6 \pm 6.8$  Jahre,  $15.9 \pm 3.2$  Jahre Dauer der Krankheit zum Zeitpunkt der tiefen Hirnstimulation-Operation). Alle Patienten wurden in unserer Klinik unter Verwendung von MRI, Mikroelektrodenaufnahmen und Mikrostimulation operiert, um die korrekte Elektrodenplatzierung innerhalb des STN zu gewährleisten. Die Indikation zur STN-HFS wurde bei den Patienten gestellt, wenn diese an einem starken Tremor und/oder Dyskinesien trotz optimaler medikamentöser Behandlung litten. Präoperativ sprachen die Parkinsonpatienten ausgezeichnet auf L-Dopa an (im medikamentösen OFF Zustand nach Entzug von L-DOPA über Nacht: durchschnittliche Punktzahl UPDRS Teil III  $32.7 \pm 1.2$ ; im medikamentösen ON Zustand nach L-Dopa Stimulation mit der 1.5fachen Menge der üblichen Morgendosis: durchschnittliche Punktzahl UPDRS Teil III  $18.0 \pm 8.3$ ). Parkinsonpatienten mit starkem Zittern der Hände wurden nicht in die Studie eingeschlossen, da dies die motorische Aufgabe zu stark beeinträchtigt hätte; nur drei Patienten zeigten ein geringfügiges Zittern der rechten Hand im Ruhezustand (durchschnittliche Punktzahl des Zitterns UPDRS III  $0.3 \pm 0.7$  auf einer Skala von 0 bis 4(maximale Symptomausprägung)) oder in Haltebedingungen (durchschnittliche Punktzahl des Zitterns UPDRS III  $0.2 \pm 0.4$ ).

Postoperativ wurden alle außer einem Patienten im monopolarer Modus stimuliert (Elektrode im rechten STN K1:  $3.1 \pm 0.7$  V,  $60 \pm 0$   $\mu$ s,  $169.1 \pm 30.2$  Hz; Elektrode im linken STN K2:  $3.2 \pm 0.9$  V,  $63.8 \pm 10.3$   $\mu$ s,  $169.1 \pm 30.2$  Hz). Die durchschnittliche medikamentöse postoperative Dopa Dosis (LEDD (äquivalente Dosierung zu Levodopa)) war  $343.8 \pm 262.7$  mg. Die Patienten sprachen postoperativ ausgezeichnet auf die STN-Stimulation an mit einer Reduktion der Bewegungssymptome um ca. 55% (STIM OFF MED OFF durchschnittliche Punktzahl UPDRS Teil III:  $37.7 \pm 15.8$ ; STIM ON MED OFF durchschnittliche Punktzahl UPDRS Teil III:  $17.5 \pm 8.2$ ).

### ***Experimentelle Verfahren***

Die Parkinsonpatienten wurden nach Absetzen der dopaminergen Medikation über Nacht (>10h) in zwei verschiedenen Stimulationszuständen getestet: mit angeschalteter STN-HFS (STIM ON MED OFF) und ausgeschalteter STN-HFS (STIM OFF MED OFF). Die Reihenfolge dieser zwei Stimulationszustände wurde randomisiert und eine Wartezeit von mindestens 30 Minuten wurde nach der Änderung des Stimulationszustands eingehalten, um überdauernde Effekte der Stimulation zu minimieren.

Alle Testpersonen führten die experimentellen Handbewegungen mit der dominanten rechten Hand durch. Bei Ermüdungserscheinungen wurde der Testdurchlauf pausiert. Jede Aufgabe begann mit einigen Probeversuchen, um die Testperson mit der Bewegungsaufgabe vertraut zu machen. Die Testpersonen wurden in einen bequemen stabilen Stuhl vor das experimentelle vertikale Griffbrett gesetzt. Der Abstand zwischen Testperson und Brett betrug zwischen 30-40 cm, wurde aber individuell entsprechend der Armlänge der Person angepasst, damit das Brett für jede Person bequem zu erreichen war.

An dem Brett (35 cm x 35 cm) war eine Griffvorrichtung (2 cm x 4.5 cm x 8.5 cm) mit einem Druckknopf und einer Lampe auf der Vorrichtung angebracht, die Lampe erlosch, wenn der Druckknopf korrekt von dem Probanden gedrückt wurde. Eine zweite Lampe war in der Mitte des Brettes angebracht, um ein Startsignal zur externen Triggerung der Bewegung vorzugeben. Das Anschalten des mittigen Lichtes für 3 Sekunden wurde als „Warn- Signal“ verwendet, um die Aufmerksamkeit der Testperson auf die bevorstehende Bewegungsaufgabe zu erhöhen. Ausschalten des mittigen Lichtes stellte das eigentliche „Startsignal“ zur Durchführung der Bewegungsaufgabe dar.

Drei verschiedene Arten von Handbewegungen wurden durchgeführt:

1. Die gezielte Greifbewegung zu der Griffvorrichtung mit Durchführung des Knopfdrucks
2. Zeigebewegungen der Hand zu der Griffvorrichtung, ohne den Knopf zu drücken
3. Durchführung des Knopfdruckes, ohne vorangehenden Transport der Hand zu der Griffvorrichtung.

Die Reihenfolge dieser Bewegungsarten wurde randomisiert, um Reihenfolgeeffekte zu vermeiden. Die Testpersonen wurden angewiesen, die Bewegung schnell, aber nicht überstürzt durchzuführen; jede Bewegungsart wurde zwanzigmal mit einem Abstand von mindestens 10 Sekunden dazwischen wiederholt.

### 1. Gezielte Greifbewegung

Die Testpersonen legten die rechte Hand mit geschlossenem Pinzettengriff auf eine festgelegte Startmarke auf der Tischplatte, die Handfläche in einer Pronationsposition und der Unterarm im rechten Winkel zum Oberarm. Die Testpersonen wurden angewiesen, nach dem Startsignal die Hand nach der Griffvorrichtung auf dem vertikalen Brett vor ihnen auszustrecken und den Knopf der Griffvorrichtung zu drücken. Diese Bewegungsaufgabe enthielt zwei Bestandteile: eine Transportphase des

Arms zum Brett, in der hauptsächlich die proximalen Muskeln des Schultergürtels und des Oberarms aktiviert wurden und eine Greifphase mit dem Knopfdruck, in der die distalen Muskeln des Daumens und des Zeigefingers eingesetzt wurden.

## 2. Zeigebewegung

Die Testpersonen legten die rechte Hand auf einen festgelegten Ausgangspunkt wie oben beschrieben. Nach dem Startsignal wurde die Testperson aufgefordert, auf die Griffvorrichtung zu zeigen und sie mit dem Zeigefinger zu berühren ohne den Knopf zu betätigen. In dieser Aufgabe wurde die isolierte Transportkomponente der Hand untersucht, die mit Hilfe der proximalen Muskeln ausgeführt wird.

## 3. Griffbewegung

Die Testpersonen lehnten sich leicht nach vorne geneigt mit dem Ellenbogen auf den Tisch gestützt und dem Daumen und Zeigefinger geöffnet zu einer natürlichen Griffformation nahe der Griffvorrichtung. Die Testpersonen wurden aufgefordert, nach dem Startsignal den isolierten Knopfdruck durch Schließen des Griffes durchzuführen. Es wurde angenommen, dass diese Bewegungsaufgabe die isolierte Greifkomponente der Hand untersucht, die von den distalen Muskeln ausgeübt wird.

## ***Datenaufzeichnung***

Es wurde ein 3D Ultraschallbewegungsanalysesystem (CMS 70 P4-V5, Zebris, Deutschland) benutzt, um die kinematischen Aspekte der Handbewegungen aufzuzeichnen. Das System besteht aus kleinen Ultraschall aussendenden Markern (Durchmesser 5mm), die über flexible Kabel an verschiedene „Punkte“ des Armes der Testperson angebracht werden und einem Messsensor, der aus drei festen Mikrofonen an einer T-förmigen Platte gebildet wird, der auf der linken Seite der Testperson mit einem Neigungswinkel von 50-90 Grad aufgestellt wurde. Die Ultraschallmarker und der Messsensor werden an die Zebris Basisvorrichtung (Verstärker 100x) und über eine serielle Schnittstelle an einen Laptop angeschlossen (Windata 2.19.3x für Windows). Wir fixierten die Ultraschallmarker zum einen an der seitlichen rechten Daumenspitze, an der seitlichen Spitze des rechten Zeigefingers und am Processus styloideus des Radiusknochens am Handgelenk, um die Grifföffnung und das Schließen des Griffes aufzuzeichnen. Desweiteren wurden Marker am Handgelenk, der inneren Seite des

Ellenbogens und dem Acromion befestigt, um den Armtransport zu monitoren. Das dreidimensionale örtliche Tracking der Ultraschallmarker basiert auf dem ununterbrochenen Messen der Sendezeit der Ultraschallimpulse und den unterschiedlichen Laufzeitdifferenzen zu den drei Mikrofonsensoren, aus denen sich die dreidimensionale Position der Sender rückrechnen lässt. Die räumlichen Positionen wurden mit einer Sample Frequenz von 40 Hz aufgenommen.

Das Elektromyogramm des rechten Muskulus deltoideus und des rechten Muskulus interosseus dorsalis I (Filter 30 Hz – 1 kHz, Verstärker 100x) wurden ebenfalls aufgezeichnet und digitalisiert (Sampling Rate 10.000Hz, CED-System, Cambridge Electronic Design).

### ***Datenanalyse***

Weitere Analysen wurden off-line mit Hilfe eines speziell für diesen Zweck entwickelten Computerprogramms (Greifanalyse V2.0.87) durchgeführt, das die Positionskurve und das Geschwindigkeitsprofil der Hand aus den gesammelten Zebris Daten der x-, y- und z-Koordinaten des Markers am Handgelenk sowie die Kinematik der Grifföffnung und des Schließens des Griffs aus den räumlichen Positionen des Markers auf dem Daumen und dem Zeigefinger im Zebris System rekonstruiert (siehe Abbildung 2).

In diesem Programm wurde das Geschwindigkeitsprofil der Transportphase aus den Daten des Handgelenksmarkers durch die folgenden Definitionen charakterisiert: 1. der Anfang der Bewegung, definiert als der Zeitpunkt, an dem der Handgelenkmarker die Geschwindigkeit von 0.05m/s überstieg, 2. der Zeitpunkt der maximalen Geschwindigkeit und 3. das Ende der Bewegung, definiert als der Zeitpunkt, an dem die Handgelenkmarkergeschwindigkeit unter 0.05m/s fiel. Aus diesen Daten wurden die Beschleunigungszeit (MT ACC), d.h. die Dauer vom Anfang der Bewegung bis zur maximalen Geschwindigkeit, die Abbremszeit (MT DEC), d.h. die Dauer von der maximalen Geschwindigkeit bis zum Ende der Bewegung sowie die Gesamtdauer der Bewegung (Gesamt MT) vom Anfang bis zum Ende der Bewegung als die Summe aus MT DEC und MT ACC berechnet. MT DEC und MT ACC wurden außerdem in relative Zeitdauern (in %) in Bezug auf die Gesamtbewegungszeit umgewandelt, da unter anderem die durch STN-HFS bedingten Veränderungen der Relation von Beschleunigungs- und Geschwindigkeitsabnahmezeit in der gezielten Greifbewegung untersucht werden sollten. Desweiteren wurden Reaktionszeiten (RT) für die extern getriggerten Bewegungen gemessen. Für die gezielte Greifbewegung und die Zeigebewegung wurde die Reaktionszeit als die Zeit vom Startsignal bis zum Zeitpunkt, an dem die Geschwindigkeit des Handgelenkes 0.05m/s

überstieg, definiert. Für die Greifbewegung wurde die Reaktionszeit als die Zeit vom Startsignal bis zur Zeit, an der die maximale Grifföffnung sich zu verengen begann, definiert. Da die Definition der Reaktionszeit für die isolierte Greifbewegung unterschiedlich war, konnte diese nicht direkt mit den Reaktionszeiten der Zeigebewegung und der zusammengesetzten, gezielten Greifbewegung verglichen werden, sondern wurde allein dazu verwendet, um den relativen Effekt von STN-HFS auf die Reaktionszeit während der isolierten Greifbewegung zu evaluieren.

Um die Greifbewegungskomponente weiter zu analysieren berechnete das Programm außerdem den maximalen und minimalen Abstand zwischen dem Daumen- und dem Zeigefingermarker (in Millimetern), weiterhin die Zeitspanne vom Anfang der Bewegung aus dem Geschwindigkeitsprofil des Handgelenkmarkers bis zur maximalen Grifföffnung (MT PGA) und die Dauer des Griffschluß als die Zeitspanne von der maximalen zur minimalen Grifföffnung (MT MGA).

Testsequenzen mit Bewegungsartefakten, welche verursacht wurden durch einen Mangel an Zebris Daten aufgrund vorübergehend verdeckter Ultraschallmarker, wurden verworfen oder manuell korrigiert.

### **Statistiken**

Wenn nicht anders angegeben, wurden Mittelwert und Standardabweichung der kinematischen Parameter berechnet. Relative Verbesserungen der Handkinematik durch STN-HFS wurden berechnet, indem man den Quotienten der Differenz STIM ON - STIM OFF zu STIM OFF bestimmte. Um die Daten der gesunden Kontrollpatienten mit den Parkinsonpatienten unter STIM ON wie auch STIM OFF Zuständen zu vergleichen, wurden T-Tests für ungepaarte Stichproben benutzt. Für den Vergleich von Parkinsonpatienten im STIM ON und im STIM OFF Zustand sowie den Vergleich zwischen verschiedenen Handbewegungen für eine Patientengruppe wurden T-Tests für gepaarte Stichproben angewandt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0.05$  gesetzt.



## Ergebnisse

---

### ***Kinematische Analyse der Handbewegungen bei den gesunden Kontrollpatienten***

Die ausführlichen deskriptiven kinematischen Daten der verschiedenen Handbewegungen werden in Tabelle 2 dargestellt. Bei den gesunden Kontrollpatienten begann die zusammengesetzte gezielte Greifbewegung nach dem Startsignal mit einer Reaktionszeit von  $0.32 \pm 0.08$  s. Die zusammengesetzte gezielte Greifbewegung bestand aus der Transportphase und der Greifphase, in der der Knopf mit Daumen und Zeigefinger gedrückt wurde. Diese beiden Bestandteile der gezielten Greifbewegung waren eng miteinander verzahnt. Während der Transportphase war die Beschleunigungsphase ( $0.28 \pm 0.04$  s) kürzer als die Abbremsphase ( $0.45 \pm 0.07$  s), die maximale Geschwindigkeit wurde nach  $39.25 \pm 5.36$  % der Gesamtbewegungszeit erreicht. Die Griffformation für den Knopfdruck wurde parallel zur Transportphase gebildet mit einer anfänglichen Zunahme der Grifföffnung zwischen dem Daumen und dem Zeigefinger und anschließendem Griffschluß während des Knopfdrucks. Die Zeit zur maximalen Grifföffnung war  $0.37 \pm 0.12$  Sekunden, d.h. sie erfolgte bei  $50.79 \pm 15.49$  % der Gesamtbewegungszeit und damit während der Abbremsphase der Transportphase nahe dem Ende der Bewegung (Quotient MT PGA %/MT ACC% > 1). Das Schließen des Griffs ( $29.25 \pm 7.43$  mm) für den Knopfdruck ging etwas über die Transportphase der Hand hinaus ( $0.52 \pm 0.16$  s), so dass der Knopfdruck meist erst nach Beendigung der Transportphase abgeschlossen wurde.

Wenn die Kontrollpersonen die isolierte Zeigebewegung, den Handtransport zur Griffvorrichtung ohne Knopfdruck, durchführten, waren die kinematischen Aspekte dieser Bewegung denen der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung ähnlich (siehe Tabelle 2, Abbildung 3). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Reaktionszeiten ( $T=1.5$ ,  $p=0.166$ ), den maximalen Geschwindigkeiten ( $T=-1.01$ ,  $p=0.336$ ), den MT ACC % ( $T=-0.82$ ,  $p=0.434$ ), MT DEC % ( $T=0.816$ ,  $p=0.434$ ) oder den Gesamtbewegungszeiten ( $T=0.292$ ,  $p=0.776$ ) dieser zwei verschiedenen Handbewegungen.

Andererseits zeigte die Durchführung der isolierten Greifbewegung ohne die vorangehende Transportbewegung für den Knopfdruck eine verkürzte Zeit zum Schließen des Griffs verglichen mit der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung ( $T=3.43$ ,  $p=0.009$ ), während

die Größe der Grifföffnung für beide Handbewegungen innerhalb der Kontrollgruppe ähnlich war ( $T= 0.618$ ,  $p= 0.554$ ).

### ***Kinematische Analyse der Handbewegungen bei Parkinson-Patienten im STIM OFF - MED OFF Zustand***

Verglichen mit den gesunden Kontrollpatienten führten Parkinsonpatienten im STIM OFF Zustand die zusammengesetzte gezielte Greifbewegung signifikant verzögert (Reaktionszeit  $x \pm y$  ms;  $T=2.29$ ,  $p=0.031$ ) und verlangsamt durch mit einer längeren Gesamtbewegungszeit ( $x \pm y$  ms;  $T= 3.66$ ,  $p= 0.002$ ) und einer verringerten maximalen Geschwindigkeit ( $T= -5.55$ ,  $p= <0.001$ ) (siehe Tabelle 2, Abbildung 3).

Das kinematische Profil der Transportphase während der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung blieb unverändert verglichen mit dem der Kontrollpatienten mit einer vergleichbaren MT ACC % ( $T= 0.97$ ,  $p=0.342$ ) und MT DEC % ( $T= -0.97$ ,  $p=0.342$ ) (Abbildung 3).

Innerhalb der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung erfolgte die Griffformation für den Knopfdruck signifikant verzögert mit einer längeren MT PGA % ( $T= 3.1$ ,  $p= 0.005$ ) bei den unbehandelten Parkinsonpatienten verglichen mit den Kontrollpersonen, was als Zeichen für eine gestörte Interaktion zwischen der Transportphase und der Greifphase und damit als gestörtes kinematisches Muster der gezielten Greifbewegung gewertet wurde (siehe Tabelle 2, Abbildung 4). Die Grifföffnung selbst war in der Amplitude signifikant verringert ( $T= -2.93$ ,  $p= 0.007$ ), die Zeit zum Schließen des Griiffs zwischen Kontrollpatienten und unbehandelten Parkinsonpatienten blieb vergleichbar ( $T= 0.49$ ,  $p= 0.629$ ); bei der geringeren Amplitude ein indirekter Hinweis auf eine verminderte Griiffschluss- Geschwindigkeit (siehe Tabelle 2).

Wie bei den Kontrollpatienten blieb das kinematische Profil der isolierten Zeigebewegung bei Parkinsonpatienten im STIM OFF Zustand unverändert, verglichen mit der Transportphase in der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung. Es gab keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Reaktionszeit ( $T=-0.65$ ,  $p=0.524$ ), die maximale Geschwindigkeit ( $T= -0.12$ ,  $p= 0.906$ ), die Gesamtbewegungszeit ( $T= -0.069$ ,  $p= 0.95$ ), MT ACC % ( $T= 0.94$ ,  $p= 0.361$ ) oder MT DEC % ( $T= -0.94$ ,  $p= 0.361$ ) zwischen den zwei verschiedenen Handbewegungsarten innerhalb der unbehandelten Parkinsonpatienten-Gruppe (siehe Tabelle 2, Abbildung 3).

Die isolierte Greifbewegung war bei der Parkinson-Gruppe im STIM OFF Zustand vom kinematischen Muster her vergleichbar mit der Greifphase innerhalb der zusammengesetzten

gezielten Greifbewegung. Die Grifföffnung wurde etwas in der Amplitude ( $T = 3.34$ ,  $p = 0.005$ ) vermindert, während die Zeit zum Schließen des Griiffs unverändert war ( $T = -0.8$ ,  $p = 0.436$ ) als ein indirektes Zeichen der verlangsamten Geschwindigkeit des Griiffschlusses. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die eine verkürzte Zeit zum Schließen des Griiffs während der isolierten Greifbewegung im Vergleich zur zusammengesetzten gezielten Greifbewegung aufwies, konnte eine solche Beschleunigung in der isolierten Greifbewegung bei der unbehandelten Parkinson-Patienten Gruppe nicht beobachtet werden (siehe Tabelle 2, Abbildung 4).

### ***Kinematische Analyse der Handbewegungen bei Parkinsonpatienten im STIM ON - MED OFF Zustand***

Parkinsonpatienten im STIM ON Zustand wiesen verbesserte kinematische Parameter der Handbewegungen im Vergleich mit solchen im STIM OFF Zustand auf. Allerdings zeigte sich, dass die Kinematik und Dynamik der Handbewegungen im Vergleich mit den gesunden Kontrollpatienten meist noch nicht normalisiert waren.

Während der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung ließen Parkinsonpatienten im STIM ON Zustand eine signifikant verbesserte maximale Geschwindigkeit ( $T = -3.65$ ,  $p = 0.002$ ) und eine verkürzte Gesamtbewegungszeit ( $T = 2.91$ ,  $p = 0.011$ ) verglichen mit STIM OFF erkennen, aber im Vergleich mit den Kontrollpatienten wurden diese Parameter noch nicht durch die Stimulation normalisiert ( $V_{max}$ :  $T = -3.6$ ,  $p = 0.001$ ; Gesamt MT:  $T = 3.11$ ,  $p = 0.006$ ) (siehe Tabelle 2).

STN-HFS hatte keine Auswirkung auf die Reaktionszeit ( $T = 0.514$ ,  $p = 0.616$ ) und keinen Effekt auf das Geschwindigkeitsprofil während der Transportphase der zusammengesetzten Bewegung; MT ACC% ( $T = 0.55$ ,  $p = 0.591$ ) und MT DEC% ( $T = -0.55$ ,  $p = 0.591$ ) waren zwischen den beiden Stimulationszuständen nicht signifikant verschieden. Die Greifphase während der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung blieb ebenfalls nahezu unverändert zwischen den beiden Stimulationszuständen. STIM ON verkürzte die MT PGA% ( $T = 1.45$ ,  $p = 0.167$ ) nicht signifikant und normalisierte nicht die verzögerte Grifföffnung innerhalb der zusammengesetzten Bewegung MT PGA %/MT ACC% ( $T = 1.04$ ,  $p = 0.314$ ). Die Zeit zum Schließen des Griiffs war etwas verkürzt und die Grifföffnung ein wenig weiter in STIM ON verglichen mit STIM OFF, aber beide Verbesserungen waren nicht statistisch signifikant (MT MGA%  $T = 0.56$ ,  $p = 0.587$ ; Abstand PGA-MGA  $T = -1.31$ ,  $p = 0.211$ ).

Innerhalb der Parkinson-Gruppe im STIM ON Zustand ergab der Vergleich der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung mit den isolierten Unterkomponenten, d.h. der Zeige- und der Greifbewegung, bei den behandelten Patienten keine signifikanten Unterschiede. Die Zeigebewegung wurde genauso schnell (Reaktionszeit  $T = -0.48$ ,  $p = 0.637$ ,  $V_{max}$   $T = -0.12$ ,  $p = 0.904$ ) und in genauso kurzer Zeit (Gesamt MT  $T = -1.02$ ,  $p = 0.323$ ) wie die Transportphase der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung ausgeführt und zeigte auch ein ähnliches Geschwindigkeitsprofil auf (MT ACC%  $T = 1.37$ ,  $p = 0.19$ ; MT DECC %  $T = -1.37$ ,  $p = 0.19$ ) (Abbildung 3). Die isolierte Greifbewegung ergab eine vergleichbare Zeit zum Schließen des Griffs ( $T = -0.77$ ,  $p = 0.456$ ) und Weite der Grifföffnung ( $T = 1.86$ ,  $p = 0.084$ ) wie die Griffformation während der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe, die eine verkürzte Zeit zum Schließen des Griffs in der isolierten Greifbewegung verglichen mit der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung aufwies, konnte diese Beschleunigung der isolierten Greifbewegung bei der stimulierten Parkinson-Patienten Gruppe nicht beobachtet werden (siehe Tabelle 2, Abbildung 4).

In einem nächsten Schritt wurden die verschiedenen Bewegungskomponenten, d.h. die isolierte Zeige- und isolierte Greifbewegung, zwischen den Parkinsonpatienten im STIM ON und im STIM OFF Zustand mit den Kontrollpatienten verglichen.

Die isolierte Zeigebewegung im STIM ON Zustand verglichen mit dem STIM OFF Zustand war signifikant kürzer (Gesamt MT  $T = 2.86$ ,  $p = 0.012$ ) und die maximale Geschwindigkeit wurde signifikant erhöht ( $T = -4.64$ ,  $p < 0.001$ ), aber beide Parameter wurden nicht genug verbessert, um den Normalzustand zu erreichen ( $V_{max}$ :  $T = -5.13$ ,  $p < 0.001$ ; Gesamt MT  $T = 3.63$ ,  $p = 0.002$ ). Die Reaktionszeit ( $T = 0.42$ ,  $p = 0.684$ ) sowie das Geschwindigkeitsprofil blieben unter dem Einfluss von STN-HFS in Bezug auf die Relation von MT ACC% ( $T = 0.62$ ,  $p = 0.548$ ) zu MT DEC% ( $T = -0.62$ ,  $p = 0.548$ ) unverändert, verglichen mit dem STIM OFF Zustand. Damit war das Muster der durch Stimulation verursachten kinematischen Änderungen der isolierten Zeigebewegung mit den durch STN-HFS erreichten kinematischen Verbesserungen der Transportphase während der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung vergleichbar.

Diese Beobachtung wurde in einem Vergleich der relativen durch STN-HFS erreichten Verbesserung (STIM ON-STIM OFF/STIM OFF) der kinematischen Parameter in der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung mit den durch STN-HFS verursachten kinematischen Verbesserungen in der isolierten Zeigebewegung (STIM ON-STIM OFF/STIM OFF) bestätigt. Reaktionszeit ( $T = 0.127$ ,  $p = 0.901$ ),  $V_{max}$  ( $T = -0.28$ ,  $p = 0.782$ ), MT ACC %

( $T = 0.06$ ,  $p = 0.956$ ), MT DEC% ( $T = -0.06$ ,  $p = 0.952$ ), Gesamt MT ( $T = -0.23$ ,  $p = 0.819$ ) waren alle nicht signifikant verschieden, was die ähnliche Auswirkung der Stimulation auf beide Handbewegungen hervorhebt.

Die isolierte Greifbewegung wurde durch STN-Stimulation signifikant verbessert, die Grifföffnung war signifikant ( $T = -2.61$ ,  $p = 0.023$ ) erweitert und die Zeit zum Schließen des Griff verkürzte sich signifikant ( $T = 2.52$ ,  $p = 0.027$ ) verglichen mit dem STN OFF Zustand. Während die Grifföffnung trotzdem noch nicht mit der der Kontrollpatienten vergleichbar war ( $T = -2.88$ , von  $p = 0.009$ ), wurde die MT MGA fast normalisiert ( $T = 1.76$ ,  $p = 0.092$ ). Nur die Reaktionszeit blieb unter STN-HFS Einwirkung unverändert ( $T = 0.8$ ,  $p = 0.441$ ).

Der Vergleich der relativen durch STN-HFS erreichten Verbesserung (STIM ON-STIM OFF/STIM OFF) der Griffformation in der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung mit den durch STN-HFS verursachten Verbesserungen (STIM ON-STIM OFF/STIM OFF) während der isolierten Greifbewegung zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Reaktionszeit ( $T = 0.654$ ,  $p = 0.527$ ), der Grifföffnung ( $T = -1.58$ , des  $p = 0.141$ ) oder der Zeit zum Schließen des Griffs ( $T = 0.28$ , des  $p = 0.787$ ) auf, daher blieben die durch Stimulation verursachten Effekte zwischen den beiden Bewegungen vergleichbar.

## Diskussion

---

Bei Parkinson-Patienten verkürzte STN-HFS die Bewegungsdauer und erhöhte die maximale Geschwindigkeit der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung, ohne das kinematische Muster der zusammengesetzten Bewegungsaufgabe zu beeinflussen. Die relative Beschleunigung und Geschwindigkeitsabnahme während der Transportphase und der verzögerte Beginn der Griffformation innerhalb der Bewegung sowie die Griffformation selbst blieben nahezu unverändert.

Diese durch STN-HFS erreichten vorteilhaften Auswirkungen auf die gezielte Greifbewegung sind mit den Auswirkungen der L-Dopa Medikation auf die zusammengesetzte gezielte Greifaufgabe vergleichbar, obgleich die beobachteten Medikationsauswirkungen in früheren Studien weniger deutlich hervortraten [58-60]. Es wurde gezeigt, dass L-Dopa die Bewegungsdauer verkürzt (ungefähr 2-10% Verbesserung) und die maximale Geschwindigkeit

während der Transportphase der Greifbewegung erhöht (ungefähr 4 - 20% Verbesserung) [58, 59], ohne die Greifkinematik [59, 60] und das gestörte Zeitmuster der verzögerten Griffformation innerhalb der Bewegung zu beeinflussen [58, 59]. Die ähnliche Auswirkung von STN-HFS und von L-Dopa auf die gezielte Greifaufgabe steht mit der allgemeinen Annahme im Einklang, dass STN-HFS nur klinische Symptome verbessert, die auch auf L-Dopa ansprechen [10].

Die in unserer Studie beobachtete vorwiegende Auswirkung von STN-HFS auf die proximale Muskeltätigkeit während der Transportphase steht ebenfalls mit früheren Beobachtungen von durch STN-HFS erreichten vorteilhaften Auswirkungen im Einklang, z.B. auf das proximal durchgeführte vertikale Heben in einer Anheben-Greif Bewegungsaufgabe [57], auf die Beschleunigung der vertikalen Transportkomponente mit einem in der Hand gehaltenen Objekt [61] sowie die Hauptauswirkung von STN-HFS auf eine grob-ungerichtete, proximale Tapping-Bewegung mit der Handfläche verglichen mit einer kleineren Auswirkung von STN-HFS auf eine distale, feinmotorische Tapping-Aufgabe mit dem Zeigefinger und fixiertem Handgelenk [62].

In einer neuen Studie jedoch wurde die Auswirkung von STN-HFS auf eine nicht extern getriggerte, sondern vom Patienten selbst, also intern getriggerte, gezielte Greifbewegung ohne extern vorgegebene Warn- oder Startsignale untersucht [54]. Laut dieser Studie verbesserte STN-HFS die Transport- sowie auch die Greifkomponente der Bewegung, allerdings mit einer eindeutigen Betonung der Greifkomponente. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu unseren Beobachtungen der durch STN erreichten vorteilhaften Auswirkungen, welche hauptsächlich die Transportphase, weniger die Griffformation beeinflussen. Desweiteren war die Auswirkung von STN-HFS auf einige kinematische Parameter der gezielten Greifaufgabe wie die maximale Geschwindigkeit beträchtlich größer (47-56%) [54] als in unserer Studie (13%). Diese Differenzen könnten auf verschiedene methodische Unterschiede zwischen den beiden Studien zurückzuführen sein.

- Der größere stimulationsbedingte Effekt auf z.B. die Maximalgeschwindigkeit in der vorangegangenen Studie könnte an einer selektiven Auswahl von STN-stimulierten Parkinson Patienten mit klinisch besserem Effekt liegen (durch STN verursachte Verbesserung in UPDRS III 68% vs. 55% in unserer Studie). Zum anderen könnte der Unterschied zwischen den beiden Studien auf eine längere Warteperiode zwischen den zwei Stimulationszuständen (60 Minuten [54] vs. 30 Minuten in unserer Studie) oder

der fehlenden Randomisierung der Stimulationsbedingungen in der vorigen Studie liegen [54].

- Ein weiterer Grund für die kontrastierenden Ergebnisse zwischen der vorigen [54] und unserer Studie könnte der Unterschied bezüglich der Art der Steuerung der Bewegungsaufgabe sein: In der früheren Studie [54] wurde die gezielte Greifbewegung von den Patienten selbst initiiert, während die Bewegungsaufgabe in unserer Studie auf ein externes Startsignal hin durchgeführt wurde. Es ist gezeigt worden, dass die Art der Triggerung die Bewegungsleistung beeinflusst [63-66]; im Allgemeinen führen Parkinsonpatienten bessere Bewegungen durch, wenn diese von äußeren Signalen eingeleitet werden und Parkinsonpatienten sind im Allgemeinen mehr auf visuelle Rückkoppelung als äußere Stimulation angewiesen, um ihre Bewegungen zu lenken [67-69]. Dementsprechend waren die durch Stimulation erreichten vorteilhaften Auswirkungen bei Parkinsonpatienten mit eingepflanzten GPI-Elektroden auf Greifbewegungen weniger ausgeprägt für die extern getriggerten Bewegungen verglichen mit selbst-initiierten Bewegungen [70]. Es ist vermutet worden, dass Startsignale von außen das Defizit der Basalganglien überwinden können, indem sie als kompensatorische Strategie den auf Rückkoppelungen angewiesenen lateralen Prämotorkortex stimulieren [69]. Da die innere Steuerung der Bewegungsinitiation bei Parkinson Patienten sich stärker verschlechtert zu haben scheint, könnte dieses Defizit einen größeren Einfluss von äußeren oder sensorischen Signalen auf das Bewegungsverhalten verursachen [71].

In unserer Studie wurden die dynamischen Parameter der gezielten Greifbewegung durch STN-HFS signifikant verbessert, wenn auch nicht normalisiert. Einerseits wurden die untersuchten Patienten immer ohne Medikation nur mit STN-HFS an- und ausgeschaltet getestet, d.h. sie wurden nie im optimalen Behandlungszustand getestet. Es spricht jedoch vieles auch dafür, dass sogar im kombinierten Behandlungszustand mit angeschaltetem STN-HFS und Medikation die Bewegungsmuster und -geschwindigkeit nicht vollständig normalisiert werden [56, 72], denn es gibt Anhaltspunkte aus EMG-Untersuchungen für die Einschränkung der Bewegungsamplitude und die zeitliche Skalierung des Feuermusters des Agonisten und Antagonisten bei Parkinson Patienten [72].

In allen drei Handbewegungen waren die Reaktionszeiten in der Parkinsonpatienten Gruppe signifikant länger verglichen mit der Kontrollgruppe; STN-HFS verkürzte die Reaktionszeiten nicht. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der fehlenden Auswirkung von L-Dopa und

der posteroventralen Pallidotomie auf die Bewegungsinitiationszeit bei der gezielten Greifbewegung [73]. Es wurde ebenso gezeigt, dass STN-HFS die Reaktionszeiten bei einer extern initiierten Greifkraftaufgabe bei Parkinsonpatienten nicht veränderte [56]. Einseitige Subthalamotomie verkürzte die Reaktionszeiten in Go/No-Go Versuchen nicht, wenn der Prozentsatz der No-Go Versuche erhöht wurde [74]. In aktuelleren Modellen wird angenommen, dass der STN an der Weiterleitung motorischer Impulse beteiligt ist zu dem Zweck, dass mit mehr Zeit die beste Option ausgewählt werden kann, was bei Parkinsonpatienten [75] beeinträchtigt sein könnte und laut unseren Ergebnissen nicht durch STN-HFS verbessert wird.

In früheren Studien ist aufgezeigt worden, dass die Bewegungsleistungen der Parkinsonpatienten sich besonders verschlechterten, wenn zwei unterschiedliche Bewegungen wie z.B. das Zusammendrücken von Daumen und Zeigefinger und die Ellenbogenbeugung sequentiell [46] oder simultan [47] durchgeführt wurden. Die Verlangsamung in diesen zusammengesetzten Bewegungsaufgaben überstieg die Defizite, die beobachtet wurden, wenn jede Unterbewegung separat durchgeführt wurde, was auf ein zusätzlich verlängertes Interonset-Intervall zwischen den Bewegungssegmenten zurückzuführen ist [46, 47]. Da die bradykinetische Bewegungsstörung bei Parkinsonpatienten ausgeprägter bei zusammengesetzten Bewegungen mit der Anforderung der simultanen Verarbeitung verschiedener Befehle scheinen, wurde angenommen, dass es auch bei der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung zu einer zusätzlichen Verlangsamung der Bewegung verglichen mit der isolierten Zeige- oder Greifbewegung bei den Patienten in der STIM OFF Bedingung kommen würde. Das Verabreichen von L-Dopa verbesserte aufeinanderfolgende und gleichzeitige Bewegungen, wobei die Verbesserung größer als bei den einfachen isolierten Bewegungsaufgaben war [76, 77]. Daraus resultierte unsere These, dass STN-HFS ebenfalls vorrangig auf die zusammengesetzte gezielte Greifbewegung im Vergleich mit den isolierten Bewegungen wirken würde.

In unserer Studie jedoch zeigte der Vergleich von einfachen, isolierten Zeigebewegungen mit der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung, dass die einfache Bewegung innerhalb jeder Patientengruppe in Bezug auf maximale Geschwindigkeit, Bewegungszeit und das Beschleunigungs-/Geschwindigkeitsabnahmeprofil verglichen mit der Transportphase der kombinierten Bewegung unverändert war. Die durch Stimulation erreichten Verbesserungen der Greifphase innerhalb der kombinierten Bewegung waren auch fast mit der isolierten Griffformation vergleichbar. Außerdem waren die relativen durch STN-HFS verursachten



Verbesserungen der Kinematik der drei Handbewegungen alle nicht signifikant voneinander verschieden. STN-HFS verbesserte die Transport-Phase innerhalb der zusammengesetzten Bewegung im gleichen Umfang wie die isolierte Zeigebewegung und die Greifphase innerhalb der zusammengesetzten Aufgabe im gleichen Umfang wie die isolierte Griffformationsaufgabe.

Dieser Unterschied zu früheren Studien könnte dadurch bedingt sein, dass die zentrale Bewegungsprogrammierung in den Basalganglien für aufeinander folgende Extensions- und Flexionsbewegungen, die in den früheren Studien [46, 47] getestet wurde, anders ist als für die zusammengesetzte gezielte Greifbewegung, die in unserer Studie untersucht wurde. Die Extensions- und Flexionsbewegungen zeigten keine Korrelationen zwischen den Zeiten auf, die gebraucht wurden, um die zwei unterschiedlichen Bestandteile der Sequenz abzuschließen, so dass angenommen wurde, dass sie durch zwei verschiedene, aber überlagerte Bewegungsprogramme gesteuert werden, die durch die Basalganglien zu einem Bewegungsplan verkettet werden. Das Aneinanderfügen dieser zwei unabhängigen Bewegungsprogramme kann zu störenden Interferenzen insbesondere bei Patienten mit Basalganglienerkrankungen, wie bei den Parkinsonpatienten führen [47].

Im Gegensatz dazu wiesen einige kompliziertere Bewegungen des täglichen Ablaufs wie gelernte aufeinander folgende Unterarmbewegungen [78], z.B. handschriftlich schreiben [79] oder Maschineschreiben [80] konstante räumliche und zeitliche Muster zwischen den Bewegungsschritten auf, was darauf hindeutet, dass diese Bewegungen nicht von mehreren unabhängigen Programmen gesteuert werden, sondern von einem einzigen, generellen Bewegungsprogramm, das in den Basalganglien umgesetzt wird. Der Vorteil eines einzelnen generellen Bewegungsprogramms wäre eine gleichmäßigere Bewegungsbahn und ein geringeres Risiko von Störungen zwischen den verschiedenen Bewegungssegmenten. Bei der gezielten Greifbewegung in unserer Studie könnte es sich um eine Bewegungsaufgabe handeln, die ebenfalls von einem einzelnen generellen Bewegungsprogramm gesteuert wird. Das würde erklären, warum die zusammengesetzte gezielte Greifbewegung nicht zusätzlich durch gestörtes Schalten zwischen Bewegungsprogrammen und Interonset Wartezeit zwischen den Bewegungssegmenten verlangsamt wurde und warum keine zusätzliche durch STN-HFS erreichte Auswirkung auf die zusammengesetzte gezielte Greifbewegung verglichen mit den isolierten Unterbewegungen beobachtet wurde.

Es wird zur Zeit angenommen, dass der Unterschied zwischen der durch STN-HFS erreichten Verbesserung des proximalen Transportbestandteils und der distalen Griffformation auf die

Normalisierung von zwei verschiedenen Schaltkreisen in den Basalganglien einschließlich der thalamokortikalen Bewegungsschleife und der subkortikalen Wege über PPN und den Hirnstamm zurückzuführen ist [62]. Mehrere Funktionsdarstellungstudien führten zu der Vermutung, dass die durch Stimulation erreichte Verbesserung der distalen Handbewegungsergebnisse aus einer von HFS herbeigeführten Funktionsdeaktivierung des hyperaktiven STN und aus einer daraus folgenden Enthemmung des ventrolateralen Thalamus und seiner kortikalen Projektionsbereiche resultiert [6, 81, 82]. Indem die efferente, thalamokortikale Basalganglieninformation durch STN-HFS normalisiert wird, scheint der Assoziationskortex aufnahmefähiger für die Aktivierung der geplanten gezielten Greifbewegung zu sein. Im Gegensatz dazu wird angenommen, dass Bewegungen des Schultergürtels und des Oberarms von einem dezentralisierten Netzwerk gesteuert werden, welches die dorsale prämotorische Rinde, die Basalganglien [83] und den oberen Hirnstamm [84-86], einschließlich des pedunkulopontinen Kerns und der retikulären Formation mit einbezieht [87, 88]. STN-HFS verbesserte auch die durch proximale Schultergürtel- und Schultermuskeln ausgeführte Transportphase, so dass anzunehmen ist, dass STN-HFS auch die zweite subkortikale Basalganglienbahn moduliert.

## Zusammenfassung

---

1. Es ist aus Vorstudien bekannt, dass Parkinsonpatienten beim Durchführen von zwei simultanen oder sequentiellen Bewegungsaufgaben im Vergleich zu der Ausführung der jeweiligen einfachen Bewegung besondere Schwierigkeiten zeigen. Dies wurde als ein Hinweis auf eine wichtige Funktion der Basalganglien beim „Umschalten“ zwischen verschiedenen Bewegungsprogrammen gedeutet.

2. Die gezielte Greifbewegung besteht aus zwei Bewegungskomponenten, der Transportbewegung der Hand zu dem räumlich definierten Zielobjekt hin und der eigentlichen Greifphase, in der der Präzisionsgriff an die Objekteigenschaften angepasst wird. Es ist gezeigt worden, dass diese zwei Bewegungskomponenten eng miteinander verzahnt sind und zeitlich parallel ablaufen.

3. Ziel dieser Studie war es, mittels kinematischen Analysen die gezielte Greifbewegung mit den Subkomponenten, der isolierten Zeigebewegung und der isolierten Greifbewegung bei Parkinsonpatienten mit therapeutisch implantierten Elektroden in den Nukleus subthalamikus zur Hochfrequenzstimulation (STN-HFS) zu untersuchen. Wir erwarteten, dass Parkinsonpatienten besondere Schwierigkeiten bei der kombinierten gezielten Greifbewegung gegenüber der Ausführung der isolierten Subkomponenten aufweisen würden. Desweiteren erwarteten wir, dass STN-HFS durch Modulation des pathologischen Basalganglienausgangssignals besonders die gezielte Greifbewegung im Vergleich zu den isolierten Komponenten verbessern würde.

4. Methodisch wurden elf altersmäßig abgestimmte, gesunde Kontrollpatienten und sechzehn Parkinsonpatienten ohne dopaminerge Medikation mit angeschalteter (STIM ON) und ausgeschalteter (STIM OFF) STN-HFS untersucht. Es wurde ein Mindestabstand von 30 min zwischen den Stimulationszuständen eingehalten und die Reihenfolge der Stimulationszustände randomisiert. Alle Testpersonen wurden angewiesen, auf ein externes Startsignal hin drei verschiedene Handbewegungen durchzuführen:

- 1) die gesamte gezielte Greifbewegung, die aus dem Transport der Hand zu einer Griffvorrichtung und einem Knopfdruck im Präzisionsgriff bestand
- 2) die isolierte Zeigebewegung zur Griffvorrichtung ohne Knopfdruck
- 3) der isolierte Knopfdruck

Kinematische Daten wurden mit Hilfe eines 3D Ultraschallbewegungsanalysesystems aufgezeichnet (CMS 70 P4-V5, Zebris, Deutschland). Ultraschallmarker waren am rechten Processus styloideus des Radius, Ellenbogen und Akromion angebracht, um die Transportbewegung zu dokumentieren und an der Daumen- und Zeigefingerspitze, um den Präzisionsgriff darzustellen (Sampling Rate 40Hz). Analysen aus den gesammelten x-, y- und z-Koordinaten der Marker des Zebris Systems wurden dazu verwendet, die Reaktionszeit, das Geschwindigkeitsprofil der Transportphase (Maximalgeschwindigkeit  $V_{max}$ , Beschleunigungszeit MT ACC, Abbremszeit MT DEC, Gesamtzeit Gesamt MT) und Charakteristika des Präzisionsgriffs (Abstand zwischen dem Daumen- und dem Zeigefingermarker, Zeit bis zur maximalen Grifföffnung MT PGA, Dauer des Griffschluss MT MGA) zu untersuchen.

5. Bei unbehandelten Parkinsonpatienten war im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe die zusammengesetzte gezielte Greifbewegung bei verlängerter Reaktionszeit verzögert und in

beiden Bewegungskomponenten verändert. Die Maximalgeschwindigkeit in der Transportphase war bei unverändertem kinematischen Profil (MT ACC und MT DEC) signifikant verlangsamt. Die Entwicklung der Griffformation innerhalb der Bewegung war signifikant verzögert, die Grifföffnung verringert und verlangsamt. Im Vergleich der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung mit den beiden Subkomponenten der Bewegung zeigte sich jedoch keine supra-additive Verlangsamung bei den Parkinsonpatienten.

**6.** STN-HFS verbesserte bei der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung die Transportphase mit Erhöhung der maximalen Geschwindigkeit und Verkürzung der Bewegungszeit, ohne das Profil zu ändern (MT ACC, MT DEC) und ohne das Niveau von Kontrollprobanden zu erreichen. Die Griffformation blieb jedoch durch STN-HFS nahezu unbeeinflusst, sowie die Reaktionszeit weiterhin verlängert. Der Vergleich der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung mit den beiden Subkomponenten zeigte innerhalb der angeschalteten STN- Gruppe keine Unterschiede.

Der Vergleich der relativen durch STN-HFS erreichten Verbesserung der kinematischen Parameter der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung mit denen der isolierten Zeigebewegung und isolierten Griffformation ergab keine signifikanten Unterschiede, so dass der Effekt der STN-HFS auf alle drei Handbewegungen vergleichbar groß war.

**7.** Bei Parkinsonpatienten ist die Verschlechterung der Kinematik der zusammengesetzten Greifbewegung vergleichbar mit der Einschränkung der beiden Subkomponenten, der isolierten Zeigebewegung und isolierten Griffformation. Der Effekt der STN-HFS auf die zusammengesetzte gezielte Greifbewegung ist vergleichbar mit der stimulationsinduzierten Verbesserung der beiden Subkomponenten. Wir nehmen an, dass die beiden Subkomponenten der gezielten Greifbewegung nicht in zwei unterschiedlichen Bewegungsprogrammen verschlüsselt werden, die „online“ in den Basalganglien miteinander verzahnt und abgestimmt werden, sondern in einem einzigen generellen motorischen Programm verschlüsselt sind. So findet sich bei der Parkinson Erkrankung keine additive Verschlechterung in der zusammengesetzten Bewegung gegenüber den Einzelbewegungen, da kein „Switch“ zwischen zwei unterschiedlichen Bewegungsprogrammen erforderlich ist.

## Literaturverzeichnis

---

1. de Rijk, M.C., et al., *Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group.* Neurology, 2000. **54**(11 Suppl 5): p. S21-3.
2. Lang, A.E. and A.M. Lozano, *Parkinson's disease. Second of two parts.* N Engl J Med, 1998. **339**(16): p. 1130-43.
3. Lang, A.E. and A.M. Lozano, *Parkinson's disease. First of two parts.* N Engl J Med, 1998. **339**(15): p. 1044-53.
4. Gibb, W.R. and A.J. Lees, *The significance of the Lewy body in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease.* Neuropathol Appl Neurobiol, 1989. **15**(1): p. 27-44.
5. Braak, H., et al., *Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered.* Mov Disord, 2006. **21**(12): p. 2042-51.
6. Limousin, P., et al., *Changes in cerebral activity pattern due to subthalamic nucleus or internal pallidum stimulation in Parkinson's disease.* Ann Neurol, 1997. **42**(3): p. 283-91.
7. Fearnley, J.M. and A.J. Lees, *Striatonigral degeneration. A clinicopathological study.* Brain, 1990. **113** ( Pt 6): p. 1823-42.
8. Oertel, W.H. and E. Mugnaini, *Immunocytochemical studies of GABAergic neurons in rat basal ganglia and their relations to other neuronal systems.* Neurosci Lett, 1984. **47**(3): p. 233-8.
9. Nicola, S.M., F.W. Hopf, and G.O. Hjelmstad, *Contrast enhancement: a physiological effect of striatal dopamine?* Cell Tissue Res, 2004. **318**(1): p. 93-106.
10. Limousin, P., et al., *Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease.* N Engl J Med, 1998. **339**(16): p. 1105-11.
11. Nambu, A., H. Tokuno, and M. Takada, *Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway.* Neurosci Res, 2002. **43**(2): p. 111-7.
12. Mouroux, M. and J. Feger, *Evidence that the parafascicular projection to the subthalamic nucleus is glutamatergic.* Neuroreport, 1993. **4**(6): p. 613-5.
13. Ni, Z., et al., *Effect of microiontophoretic application of dopamine on subthalamic nucleus neuronal activity in normal rats and in rats with unilateral lesion of the nigrostriatal pathway.* Eur J Neurosci, 2001. **14**(2): p. 373-81.
14. Mena-Segovia, J., J.P. Bolam, and P.J. Magill, *Pedunculo-pontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family?* Trends Neurosci, 2004. **27**(10): p. 585-8.
15. Kimura, M., et al., *Monitoring and switching of cortico-basal ganglia loop functions by the thalamo-striatal system.* Neurosci Res, 2004. **48**(4): p. 355-60.

16. Alexander, G.E. and M.D. Crutcher, *Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing*. Trends Neurosci, 1990. **13**(7): p. 266-71.
17. Tepper, J.M. and J.P. Bolam, *Functional diversity and specificity of neostriatal interneurons*. Curr Opin Neurobiol, 2004. **14**(6): p. 685-92.
18. Plenz, D., *When inhibition goes incognito: feedback interaction between spiny projection neurons in striatal function*. Trends Neurosci, 2003. **26**(8): p. 436-43.
19. Mailly, P., et al., *Three-dimensional organization of the recurrent axon collateral network of the substantia nigra pars reticulata neurons in the rat*. J Neurosci, 2003. **23**(12): p. 5247-57.
20. Wichmann, T., H. Bergman, and M.R. DeLong, *The primate subthalamic nucleus. I. Functional properties in intact animals*. J Neurophysiol, 1994. **72**(2): p. 494-506.
21. Chevalier, G. and J.M. Deniau, *Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions*. Trends Neurosci, 1990. **13**(7): p. 277-80.
22. Prescott, T.J., et al., *A robot model of the basal ganglia: behavior and intrinsic processing*. Neural Netw, 2006. **19**(1): p. 31-61.
23. Schultz, W., *Behavioral theories and the neurophysiology of reward*. Annu Rev Psychol, 2006. **57**: p. 87-115.
24. Bergman, H. and G. Deuschl, *Pathophysiology of Parkinson's disease: from clinical neurology to basic neuroscience and back*. Mov Disord, 2002. **17 Suppl 3**: p. S28-40.
25. Bergman, H., et al., *The primate subthalamic nucleus. II. Neuronal activity in the MPTP model of parkinsonism*. J Neurophysiol, 1994. **72**(2): p. 507-20.
26. Steigerwald, F., et al., *Neuronal activity of the human subthalamic nucleus in the parkinsonian and nonparkinsonian state*. J Neurophysiol, 2008. **100**(5): p. 2515-24.
27. Wichmann, T., H. Bergman, and M.R. DeLong, *The primate subthalamic nucleus. III. Changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the MPTP model of parkinsonism*. J Neurophysiol, 1994. **72**(2): p. 521-30.
28. Deuschl, G., et al., *A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2006. **355**(9): p. 896-908.
29. Herzog, J., et al., *Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease*. Brain, 2006. **129**(Pt 12): p. 3366-75.
30. Herzog, J., et al., *Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation*. Brain, 2008. **131**(Pt 1): p. 132-45.
31. Seif, C., et al., *Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder*. Ann Neurol, 2004. **55**(1): p. 118-20.
32. Kalteis, K., et al., *Influence of bilateral Stn-stimulation on psychiatric symptoms and psychosocial functioning in patients with Parkinson's disease*. J Neural Transm, 2006. **113**(9): p. 1191-206.

33. Perriol, M.P., et al., *Stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease: cognitive and affective changes are not linked to the motor outcome*. Parkinsonism Relat Disord, 2006. **12**(4): p. 205-10.
34. Witt, K., et al., *Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study*. Lancet Neurol, 2008. **7**(7): p. 605-14.
35. Funkiewiez, A., et al., *Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2003. **18**(5): p. 524-30.
36. Takeshita, S., et al., *Effect of subthalamic stimulation on mood state in Parkinson's disease: evaluation of previous facts and problems*. Neurosurg Rev, 2005. **28**(3): p. 179-86; discussion 187.
37. Funkiewiez, A., et al., *Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004. **75**(6): p. 834-9.
38. Contarino, M.F., et al., *Cognitive outcome 5 years after bilateral chronic stimulation of subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007. **78**(3): p. 248-52.
39. Herzog, J., et al., *Manic episode with psychotic symptoms induced by subthalamic nucleus stimulation in a patient with Parkinson's disease*. Mov Disord, 2003. **18**(11): p. 1382-4.
40. Mandat, T.S., T. Hurwitz, and C.R. Honey, *Hypomania as an adverse effect of subthalamic nucleus stimulation: report of two cases*. Acta Neurochir (Wien), 2006. **148**(8): p. 895-7; discussion 898.
41. Krack, P., et al., *Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2003. **349**(20): p. 1925-34.
42. Barbeau, A., et al., *Pharmacology of akinesia--investigation on 3,4-dimethoxyphenylethylamine*. Nature, 1966. **209**(5024): p. 719-21.
43. Draper, I.T. and R.J. Johns, *The Disordered Movement in Parkinsonism and the Effect of Drug Treatment*. Bull Johns Hopkins Hosp, 1964. **115**: p. 465-80.
44. Angel, R.W., W. Alston, and J.R. Higgins, *Control of movement in Parkinson's disease*. Brain, 1970. **93**(1): p. 1-14.
45. Schwab, R.S., A.C. England, and E. Peterson, *Akinesia in Parkinson's disease*. Neurology, 1959. **9**(1): p. 65-72.
46. Benecke, R., et al., *Disturbance of sequential movements in patients with Parkinson's disease*. Brain, 1987. **110** ( Pt 2): p. 361-79.
47. Benecke, R., et al., *Motor strategies involved in the performance of sequential movements*. Exp Brain Res, 1986. **63**(3): p. 585-95.
48. Jeannerod, M., *The timing of natural prehension movements*. J Mot Behav, 1984. **16**(3): p. 235-54.

49. Alberts, J.L., et al., *Disruptions in the reach-to-grasp actions of Parkinson's patients*. Exp Brain Res, 2000. **134**(3): p. 353-62.
50. Castiello, U., G.E. Stelmach, and A.N. Lieberman, *Temporal dissociation of the prehension pattern in Parkinson's disease*. Neuropsychologia, 1993. **31**(4): p. 395-402.
51. Isenberg, C. and B. Conrad, *Kinematic properties of slow arm movements in Parkinson's disease*. J Neurol, 1994. **241**(5): p. 323-30.
52. Rand, M.K., G.E. Stelmach, and J.R. Bloedel, *Movement accuracy constraints in Parkinson's disease patients*. Neuropsychologia, 2000. **38**(2): p. 203-12.
53. Bennett, K.M., et al., *A kinematic study of the reach to grasp movement in a subject with hemiParkinson's disease*. Neuropsychologia, 1993. **31**(7): p. 709-16.
54. Dafotakis, M., et al., *The impact of subthalamic deep brain stimulation on bradykinesia of proximal and distal upper limb muscles in Parkinson's disease*. J Neurol, 2008. **255**(3): p. 429-37.
55. Timmermann, L., et al., *Differential effects of levodopa and subthalamic nucleus deep brain stimulation on bradykinesia in Parkinson's disease*. Mov Disord, 2008. **23**(2): p. 218-27.
56. Vrancken, A.M., et al., *Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on balance and finger control in Parkinson's disease*. J Neurol, 2005. **252**(12): p. 1487-94.
57. Wenzelburger, R., et al., *Subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease preferentially improves akinesia of proximal arm movements compared to finger movements*. Mov Disord, 2003. **18**(10): p. 1162-9.
58. Castiello, U., et al., *The reach-to-grasp movement in Parkinson's disease before and after dopaminergic medication*. Neuropsychologia, 2000. **38**(1): p. 46-59.
59. Negrotti, A., C. Secchi, and M. Gentilucci, *Effects of disease progression and L-dopa therapy on the control of reaching-grasping in Parkinson's disease*. Neuropsychologia, 2005. **43**(3): p. 450-9.
60. Schettino, L.F., et al., *Hand preshaping in Parkinson's disease: effects of visual feedback and medication state*. Exp Brain Res, 2006. **168**(1-2): p. 186-202.
61. Nowak, D.A., et al., *The beneficial effects of subthalamic nucleus stimulation on manipulative finger force control in Parkinson's disease*. Exp Neurol, 2005. **193**(2): p. 427-36.
62. Potter-Nerger, M., et al., *Impact of subthalamic stimulation and medication on proximal and distal bradykinesia in Parkinson's disease*. Eur Neurol, 2009. **62**(2): p. 114-9.
63. Azulay, J.P., et al., *Visual control of locomotion in Parkinson's disease*. Brain, 1999. **122** ( Pt 1): p. 111-20.
64. Freeman, J.S., F.W. Cody, and W. Schady, *The influence of external timing cues upon the rhythm of voluntary movements in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1993. **56**(10): p. 1078-84.
65. Kritikos, A., et al., *Contingent and non-contingent auditory cueing in Parkinson's disease*. Neuropsychologia, 1995. **33**(10): p. 1193-203.



66. Majsak, M.J., et al., *The reaching movements of patients with Parkinson's disease under self-determined maximal speed and visually cued conditions*. Brain, 1998. **121 ( Pt 4)**: p. 755-66.
67. Cooke, J.D., J.D. Brown, and V.B. Brooks, *Increased dependence on visual information for movement control in patients with Parkinson's disease*. Can J Neurol Sci, 1978. **5**(4): p. 413-5.
68. Day, B.L., J.P. Dick, and C.D. Marsden, *Patients with Parkinson's disease can employ a predictive motor strategy*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1984. **47**(12): p. 1299-306.
69. Goldberg, G., *Supplementary motor area structure and function: review and hypotheses*. Behav Brain Sci, 1985. **8**: p. 567-616.
70. Schenk, T., et al., *Effects of deep brain stimulation on prehensile movements in PD patients are less pronounced when external timing cues are provided*. Neuropsychologia, 2003. **41**(7): p. 783-94.
71. Hallett, M. and S. Khoshbin, *A physiological mechanism of bradykinesia*. Brain, 1980. **103**(2): p. 301-14.
72. Vaillancourt, D.E., et al., *Effects of deep brain stimulation and medication on bradykinesia and muscle activation in Parkinson's disease*. Brain, 2004. **127**(Pt 3): p. 491-504.
73. Bennett, K.M., et al., *The effect of unilateral posteroventral pallidotomy on the kinematics of the reach to grasp movement*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998. **65**(4): p. 479-87.
74. Ohye, C., et al., *Vim thalamotomy for the treatment of various kinds of tremor*. Appl Neurophysiol, 1982. **45**(3): p. 275-80.
75. Batir, C. and e. al., *Five year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease*. Movement Disorders, 2002. **17**(Suppl. 5).
76. Benecke, R., et al., *Simple and complex movements off and on treatment in patients with Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1987. **50**(3): p. 296-303.
77. Caligiuri, M.P., W.C. Heindel, and J.B. Lohr, *Sensorimotor disinhibition in Parkinson's disease: effects of levodopa*. Ann Neurol, 1992. **31**(1): p. 53-8.
78. Carvalho, G.A. and G. Nikkhah, *Subthalamic nucleus lesions are neuroprotective against terminal 6-OHDA-induced striatal lesions and restore postural balancing reactions*. Exp Neurol, 2001. **171**(2): p. 405-17.
79. Defebvre, L., et al., *Spatiotemporal study of Bereitschaftspotential and event-related desynchronization during voluntary movement in Parkinson's disease*. Brain Topogr, 1994. **6**(3): p. 237-44.
80. Tai, C.H., et al., *Electrophysiological and metabolic evidence that high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus bridles neuronal activity in the subthalamic nucleus and the substantia nigra reticulata*. Faseb J, 2003. **17**(13): p. 1820-30.
81. Ceballos-Baumann, A.O., et al., *A positron emission tomographic study of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease: enhanced movement-related activity of motor-association cortex and decreased motor cortex resting activity*. Arch Neurol, 1999. **56**(8): p. 997-1003.

82. Perlmutter, J.S., et al., *Blood flow responses to deep brain stimulation of thalamus*. Neurology, 2002. **58**(9): p. 1388-94.
83. Fillion, M. and L. Tremblay, *Abnormal spontaneous activity of globus pallidus neurons in monkeys with MPTP-induced parkinsonism*. Brain Res, 1991. **547**(1): p. 142-51.
84. Logigian, E., et al., *Does tremor pace repetitive voluntary motor behavior in Parkinson's disease?* Ann Neurol, 1991. **30**(2): p. 172-9.
85. Magarinos-Ascone, C., et al., *High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus silences subthalamic neurons: a possible cellular mechanism in Parkinson's disease*. Neuroscience, 2002. **115**(4): p. 1109-17.
86. Su, P.C., et al., *Metabolic changes following subthalamotomy for advanced Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2001. **50**(4): p. 514-20.
87. Paul, G., et al., *Ablation of the Subthalamic Nucleus Protects Dopaminergic Phenotype but not Cell Survival in a Rat Model of Parkinsons Disease*. Experimental Neurology, 2003. **in press**.
88. Paul, G., et al., *High frequency stimulation of the subthalamic nucleus influences striatal dopaminergic metabolism in the naive rat*. Neuroreport, 2000. **11**(3): p. 441-4.

## Tabellen-Legenden/Beschreibungen

---

### *Tabelle 1*

#### **Klinische Daten der Parkinsonpatienten**

Die Tabelle fasst die klinischen Daten der untersuchten 16 Parkinsonpatienten zur Zeit der Experimente zusammen. STN: Nukleus subthalamikus. K1: Elektrode im rechten STN. K2: Elektrode im linken STN. C: Kontakt der STN-Elektrode: C0-C3 sind Kontakte der rechten STN-Elektrode, C4-7 Kontakte der linken STN-Elektrode. C 0 und C 4 repräsentieren die ventralsten Elektrodenkontakte, C 3 und C 7 repräsentieren die dorsalsten Elektrodenkontakte. LEDD: Äquivalente Dosierung zu L-Dopa. Gesamt UPDRS III: Gesamtsumme der Punktzahl des kompletten Bewegungsteils des UPDRS. MED OFF: Ohne Parkinson Medikation. MED ON: Medikation von löslichem L-Dopa mit der 1.5 fachen Dosis der normalen Morgenmedikation. STIM ON MED OFF: postoperativ ohne Medikation mit angeschalteter STN-Stimulation.

### *Tabelle 2*

#### **Kinematische Daten der Handbewegungen**

Die Tabelle zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen der verschiedenen kinematischen Parameter der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung sowie der isolierten Zeige- und Greifbewegung. RT(s): Reaktionszeit (Sekunde). Für die gezielte Greifbewegung und die Zeigebewegung wurde die Reaktionszeit als die Zeit vom Startsignal bis zur Zeit, zu der die Geschwindigkeit des Handgelenks 0.05m/s überstieg, definiert. Für die Greifbewegung wurde die Reaktionszeit als die Zeit vom Startsignal bis zur Zeit, zu der die maximale Grifföffnung sich zu verengen begann, definiert. Vmax (m/s): Maximale Geschwindigkeit des Handgelenkmarkers während der Transportphase (Meter / Sekunde). Gesamt MT (s): Gesamtbewegungszeit berechnet aus der Geschwindigkeitskurve des Handgelenkmarkers vom Anfang ( $v > 0.05\text{m/s}$ ) bis zum Ende ( $v < 0.05\text{m/s}$ ) der Transportphase (Sekunde). MT ACC (%): Beschleunigungszeit vom Anfang der Bewegung ( $v > 0.05\text{m/s}$ ) bis zum Zeitpunkt, an dem die maximale Geschwindigkeit erreicht wird, ausgedrückt als Prozentsatz der Gesamtbewegungszeit. MT DEC (%): Abbremszeit von der maximalen Geschwindigkeit bis

zum Ende der Bewegung ( $v < 0.05 \text{ m/s}$ ), berechnet als Prozentsatz der Gesamtbewegungszeit. MT PGA (%): Bewegungszeit vom Anfang der Bewegung ( $v > 0.05 \text{ m/s}$ ) bis zum Zeitpunkt, an dem die Grifföffnung zwischen Daumen und Zeigefinger am größten ist, ausgedrückt als Prozentsatz der Gesamtbewegungszeit. MT MGA (s): Zeit zum Schließen des Griiffs vom Zeitpunkt, an dem die Grifföffnung zwischen Daumen und Zeigefinger am größten ist, bis zum Zeitpunkt des Knopfdrucks, wenn der Abstand zwischen Daumen und Zeigefinger am kleinsten ist (Sekunde). MT MGA (%): Griffschlußzeit vom Zeitpunkt, zu dem die Grifföffnung zwischen Daumen und Zeigefinger am größten ist, bis zum Zeitpunkt des Knopfdrucks, wenn der Abstand zwischen Daumen und Zeigefinger am kleinsten ist, ausgedrückt als Prozentsatz der Gesamtbewegungszeit. Quotient MT PGA (%) / MT ACC (%): Quotient um die Beziehung zwischen Transport- und Greifphase innerhalb der Bewegung zu schätzen. Abstand PGA-MGA (mm): Unterschied zwischen dem maximalen und minimalen Abstand zwischen Daumen und Zeigefinger während der Griffformation.

## Legende/Beschreibungen der Abbildungen

---

### *Abbildung 1*

#### **Organisation der Basalganglienprojektionen**

Die Basalganglien besitzen zwei Haupteingangskerne, die den größten afferenten Input von extern erhalten, das Striatum und den Nukleus subthalamikus (STN). Die Basalganglienkerne, die den efferenten Informationsfluß aus den Basalganglien nach extern zu Thalamus, Kortex und Hirnstamm leiten sind das Globus pallidum internum (GPI) und Substantia nigra pars reticulata (SNr). Das Globus pallidum externum (GPe) ist der Basalganglien Kern, dessen Afferenzen und Efferenzen innerhalb der Basalganglien begrenzt bleiben. Dopaminerge Neurone der Substantia nigra pars compacta (SNc) und des Hirnstamms, insbesondere der ventralen tegmental Area (VTA) projizieren unter anderem zu dem Striatum und STN.

## **Abbildung 2**

### **Datenanalyse der kinematischen Daten**

Beispiel der vom Greifanalyseprogramm (Greifanalyse V2.0.87) rekonstruierten Kurven aus Zebris Daten. Obere Reihe: Positionskurve des Handgelenkmarkers in der sagittalen Ebene. Mittlere Reihe: Geschwindigkeitskurve des Handgelenkmarkers. Untere Reihe: Abstand zwischen den zwei Markern auf dem Daumen und dem Zeigefinger. Schwarz-gepunktete Linien stellen die Zeitpunkte in der Geschwindigkeitskurve dar, die den Anfang der Bewegung (wenn die Geschwindigkeit 0.05m/s übersteigt), die maximale Geschwindigkeit und das Ende der Bewegung (wenn Geschwindigkeit unter 0.05m/s fällt) aufweisen. Grau-gepunktete Linien stellen die Zeitpunkte des maximalen Abstandes zwischen Daumen und Zeigefinger (PGA) und des minimalen Abstandes (MGA) dar.

Bewegungszeiten (MT) wurden aus diesen diskreten Zeitpunkten wie oben beschrieben berechnet. MT ACC: Beschleunigungszeit, Zeit vom Anfang der Bewegung bis zur maximalen Geschwindigkeit. MT DEC: Abbremszeit, Zeit von der maximalen Geschwindigkeit bis zum Ende der Bewegung. Gesamt MT: Dauer der vollständigen Bewegung berechnet aus der Geschwindigkeitskurve vom Anfang bis zum Ende der Bewegung. MT PGA: Zeit bis zur maximalen Grifföffnung, vom Anfang der Bewegung bis zum Zeitpunkt des maximalen Abstandes zwischen Daumen und Zeigefinger. MT MGA: Zeit zum Schließen des Griffs, Zeit vom maximalem zum minimalen Abstand zwischen Daumen und Zeigefinger.

## **Abbildung 3**

### **Vergleich der Transportkomponente der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung und der isolierten Zeigebewegung innerhalb der Parkinson-Gruppe und mit Kontrollpatienten**

Vergleichende Beschreibung der kinematischen Parameter der Transport-Phase zwischen den verschiedenen Patientengruppen (Kontrollgruppe: leere Balken, Parkinson STIM OFF: dunkelgraue Balken, Parkinson STIM ON: hellgraue Balken). A: Darstellung der maximalen Geschwindigkeit ( $V_{max}$ ) des Handgelenkmarkers während des Handtransports. B: Darstellung der Gesamtbewegungszeit (Gesamt MT) des Handtransports (vom Anfang  $v > 0.05\text{m/s}$  zum Ende  $v < 0.05\text{m/s}$ ). C: Darstellung der Beschleunigungszeit (MT ACC %) vom Anfang

$v > 0.05 \text{ m/s}$  bis zum Zeitpunkt, an dem die maximale Geschwindigkeit als Prozentsatz von MT erreicht wird. D: Darstellung der Geschwindigkeitsabnahmezeit (MT DEC %) vom Zeitpunkt der maximalen Geschwindigkeit zum Ende  $v < 0.05 \text{ m/s}$  des Handtransports als Prozentsatz von MT. T-Tests für gepaarte Stichproben ergaben ein Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  (\*) oder von  $p \leq 0.001$  (\*\*). Parkinson Patienten unterschieden sich signifikant von den Kontrollpatienten in Bezug auf  $V_{\text{max}}$  und MT, während STN-HFS  $V_{\text{max}}$  und MT für beide Bewegungsarten signifikant verbessern aber nicht normalisieren konnte. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Beschleunigungs-/Geschwindigkeitsabnahmeprofil innerhalb jeder Bewegung beobachtet.

#### ***Abbildung 4***

#### **Vergleich der Griffformation in der zusammengesetzten gezielten Greifbewegung und in der isolierten Greifbewegung innerhalb der Parkinson-Gruppe und mit den Kontrollpatienten**

Vergleichende Beschreibung der kinematischen Parameter der Griffbildungsphase zwischen den verschiedenen Patientengruppen (Kontrollgruppe: leere Balken, Parkinson STIM OFF: dunkelgraue Balken, Parkinson STIM ON: hellgraue Balken). A: Darstellung des Abstands zwischen maximaler und minimaler Grifföffnung während des Knopfdrucks (Abstand PGA-MGA). B: Zeit zum Schließen des Griiffs vom Zeitpunkt der maximalen Grifföffnung bis zur minimalen Grifföffnung (MT MGA). T-Tests für gepaarte Stichproben ergaben ein Signifikanzniveau von  $p < 0.05$  (\*) oder  $p \leq 0.001$  (\*\*). Während die Grifföffnung für Parkinson Patienten signifikant kleiner war verglichen mit den Kontrollpatienten, gibt es keinen Unterschied zwischen dem STIM ON und STIM OFF Zustand bei beiden Bewegungen. Die Zeit zum Schließen des Griiffs ist bei unbehandelten Parkinsonpatienten etwas verlangsamt, was durch STN-HFS verkürzt wurde.

Tabelle 1

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	POST OP Zeit (Monate)	DBS Stimulationsparameter	LEDD (mg)	UPDRS III präoperativ MED OFF	UPDRS III präoperativ MED ON	UPDRS III postoperativ STIM ON MED OFF
R. A.	weiblich	75	38	K1 CAGE + 1-3-, 2.0V, 60µs, 180Hz, K2 CAGE + 5-6-, 4.1V 60µs 180Hz	200	32	15	17
S. B.	männlich	64	36	K1 CAGE + 2-, 3.5V, 60µs, 210Hz, K2 CAGE + 6-, 2.5V 60µs, 210Hz	425	34	17	20
B. H.	weiblich	63	36	K1 CAGE + 1- 3.7V 60µs 130Hz, K2 CAGE + 5- 3.5V60µs 130Hz	350	32	10	22
H. B.	weiblich	61	12	K1 CAGE + 0- 2.8V 60µs 130Hz, K2 CAGE + 4- 3.1V 60µs 130Hz	450	53	29	42

I. C.	weiblich	69	13	K1 CAGE + 1-3- 3.0V 60µs 210Hz, K2 CAGE + 5-6- 2.75V 90µs 210Hz	280	54	12	16
W. D.	männlich	65	21	K1 CAGE + 2-3- 2.0V 60µs 130Hz, K2 CAGE + 5- 0.5V 60µs 130Hz	0	33	7	12
G. F.	weiblich	64	35	K1 CAGE + 2- 3.5V 60µs 180Hz, K2 CAGE + 6- 4.0V 60µs 180Hz	280	50	26	31
R. F.	männlich	66	7	K1 CAGE + 2- 3.6V 60µs 180Hz, K2 CAGE + 6-7- 4.1V 60µs 180Hz	505	38	20	23
H. G.	männlich	55	44	K1 CAGE + 2- 2.5V 60µs 130Hz, K2 CAGE + 5- 3.4V 60µs 130Hz	0	49	32	23
L. H.	männlich	76	39	K1 CAGE + 1- 3.6V 60µs 130Hz, K2 CAGE + 4- 3.5V 60µs 130Hz	400	32	16	18
A. I.	weiblich	48	24	K1 CAGE + 2- 3.5V 60µs 185Hz, K2 CAGE + 6- 3.5V 60µs 185Hz	850	42	12	13



K. J.	männlich	67	28	K1 CAGE + 0- 3.5V 60µs 160Hz, K2 CAGE + 4- 2.7V 60µs 160Hz	195	58	15	34
D. M.	männlich	64	28	K1 CAGE + 1- 2.7V 60µs 180Hz, K2 CAGE + 5- 2.8V 60µs 180Hz	0	35	13	22
U. O.	weiblich	65	80	K1 CAGE + 0- 4.4V 60µs 210Hz, K2 CAGE + 7- 3.0V 90µs 210Hz	910	45	37	36
K. O.	weiblich	62	6	K1 CAGE + 1- 3.0V 60µs 180Hz, K2 6+ 5- 3.9V 60µs 180Hz	275	61	15	10
E. R.	weiblich	65	7	K1 CAGE + 2- 3.5V 60µs 180Hz, K2 CAGE + 5- 3.5V 60µs 180Hz	380	37	23	20

Tabelle 2

	Kontrollen	Parkinson- patienten  STIM OFF MED OFF	Parkinson- patienten  STIM ON MED OFF
	MW / SD	MW / SD	MW / SD
<b>Gezielte Greifbewegung</b>			
V max (m/s)	0.43 ± 0.06	0.28 ± 0.07	0.32 ± 0.09
Total MT (s)	0.73 ± 0.06	1.0 ± 0.28	0.91 ± 0.21
MT ACC (%)	39.25 ± 5.36	41.42 ± 5.97	40.57 ± 4.73
MT DEC (%)	60.75 ± 5.36	58.58 ± 5.97	59.43 ± 4.73
MT PGA (%)	50.79 ± 15.49	69.89 ± 15.91	65.22 ± 9.0
MT MGA (s)	0.52 ± 0.16	0.55 ± 0.2	0.48 ± 0.16
MT MGA (%)	70.74 ± 21.94	56.39 ± 17.26	53.78 ± 17.6
Quotient MT PGA (%) / MT ACC (%)	1.36 ± 0.46	1.78 ± 0.59	1.67 ± 0.31
Distanz PGA-MGA (mm)	29.25 ± 7.43	19.37 ± 9.33	22.51 ± 8.89

<b>Zeigebewegung</b>			
V max (m/s)	$0.44 \pm 0.06$	$0.29 \pm 0.07$	$0.33 \pm 0.06$
Total MT (s)	$0.73 \pm 0.07$	$1.01 \pm 0.21$	$0.93 \pm 0.21$
MT ACC (%)	$41.95 \pm 9.83$	$39.64 \pm 6.37$	$38.69 \pm 4.69$
MT DEC (%)	$58.05 \pm 9.83$	$60.36 \pm 6.37$	$61.31 \pm 4.69$
<b>Greifbewegung</b>			
MT MGA (s)	$0.41 \pm 0.1$	$0.60 \pm 0.21$	$0.50 \pm 0.14$
Distanz PGA-MGA (mm)	$28.03 \pm 6.04$	$10.54 \pm 5.47$	$16.11 \pm 11.46$

Abbildung 1

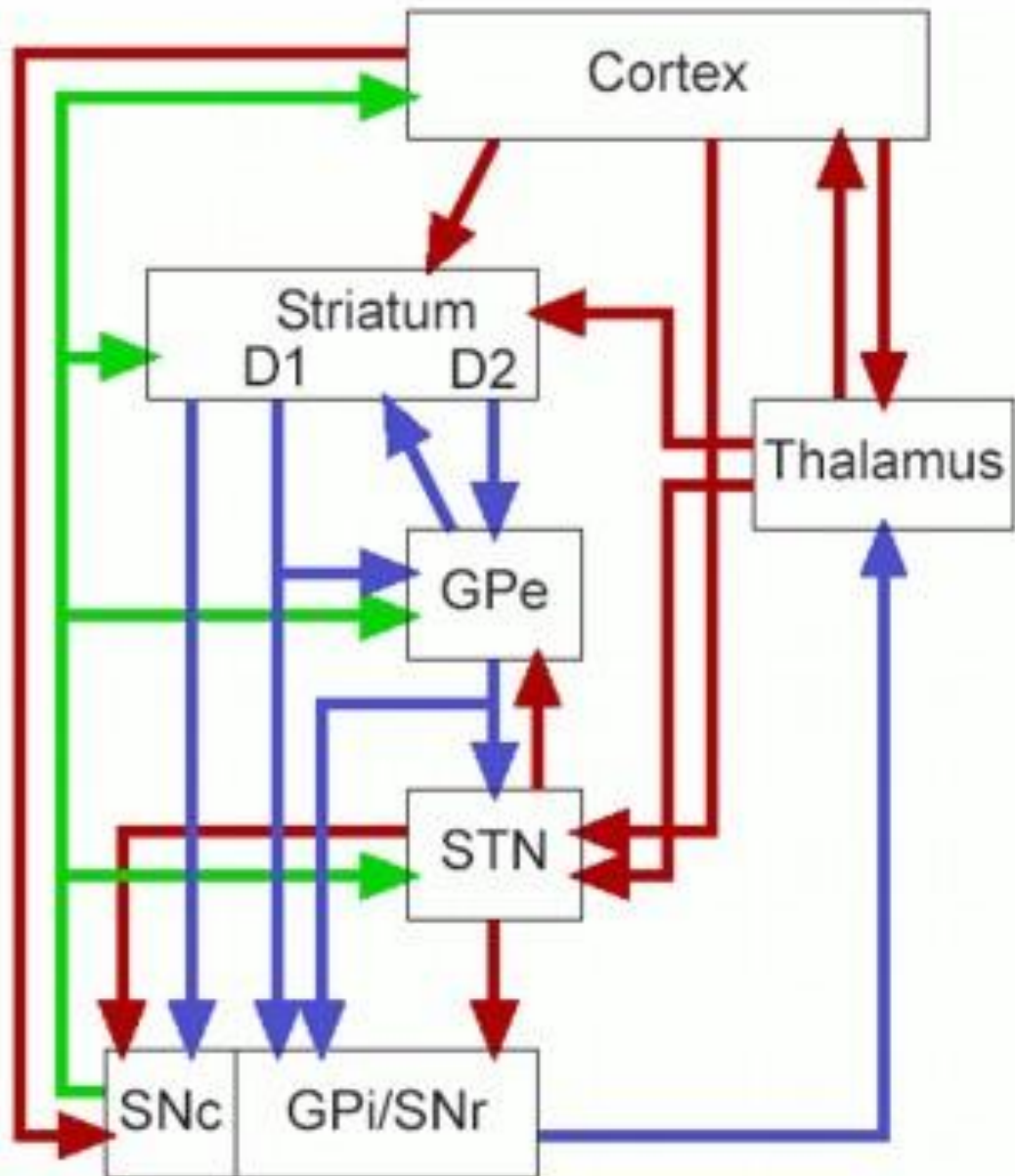


Abbildung 2

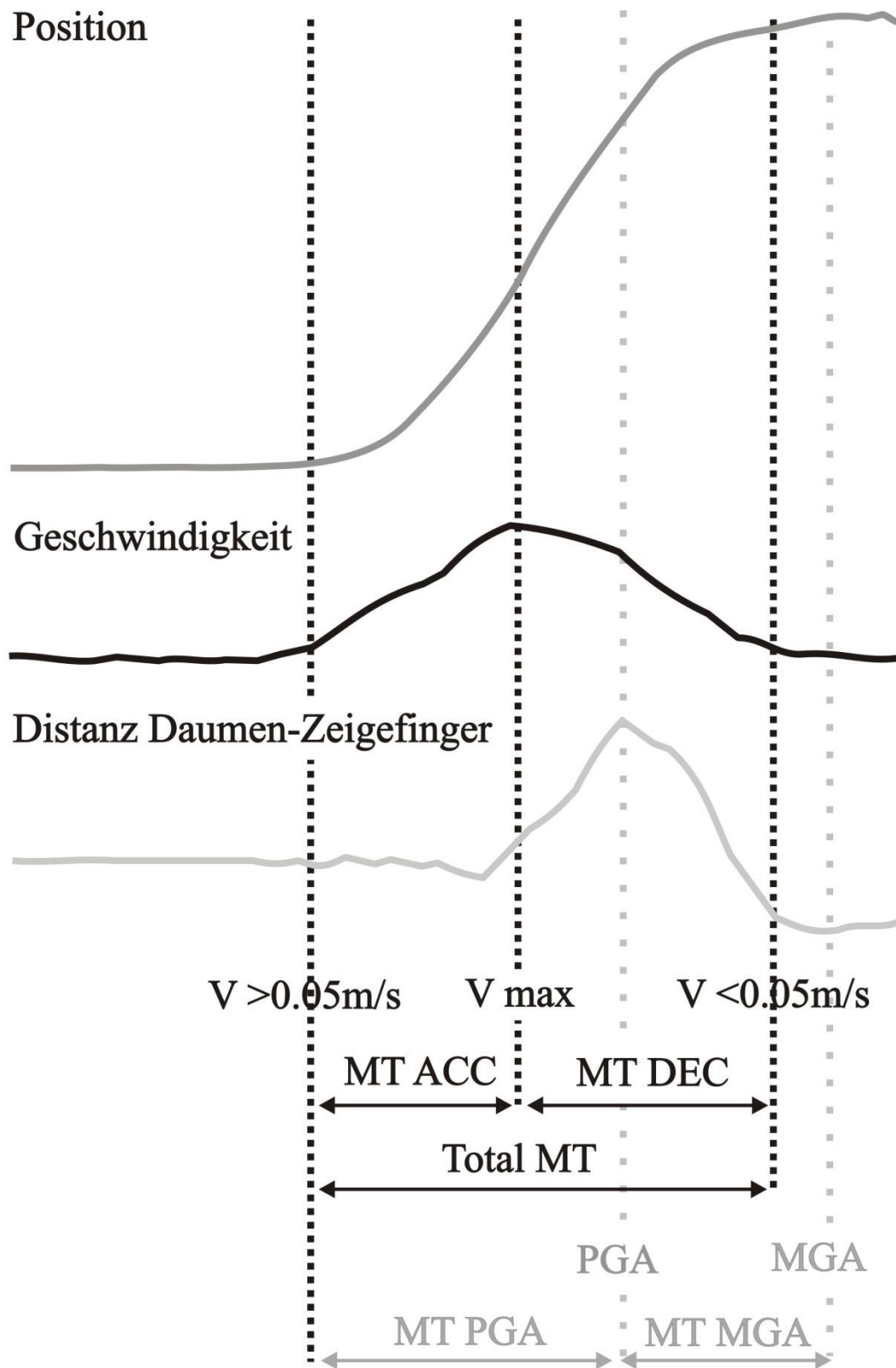


Abbildung 3

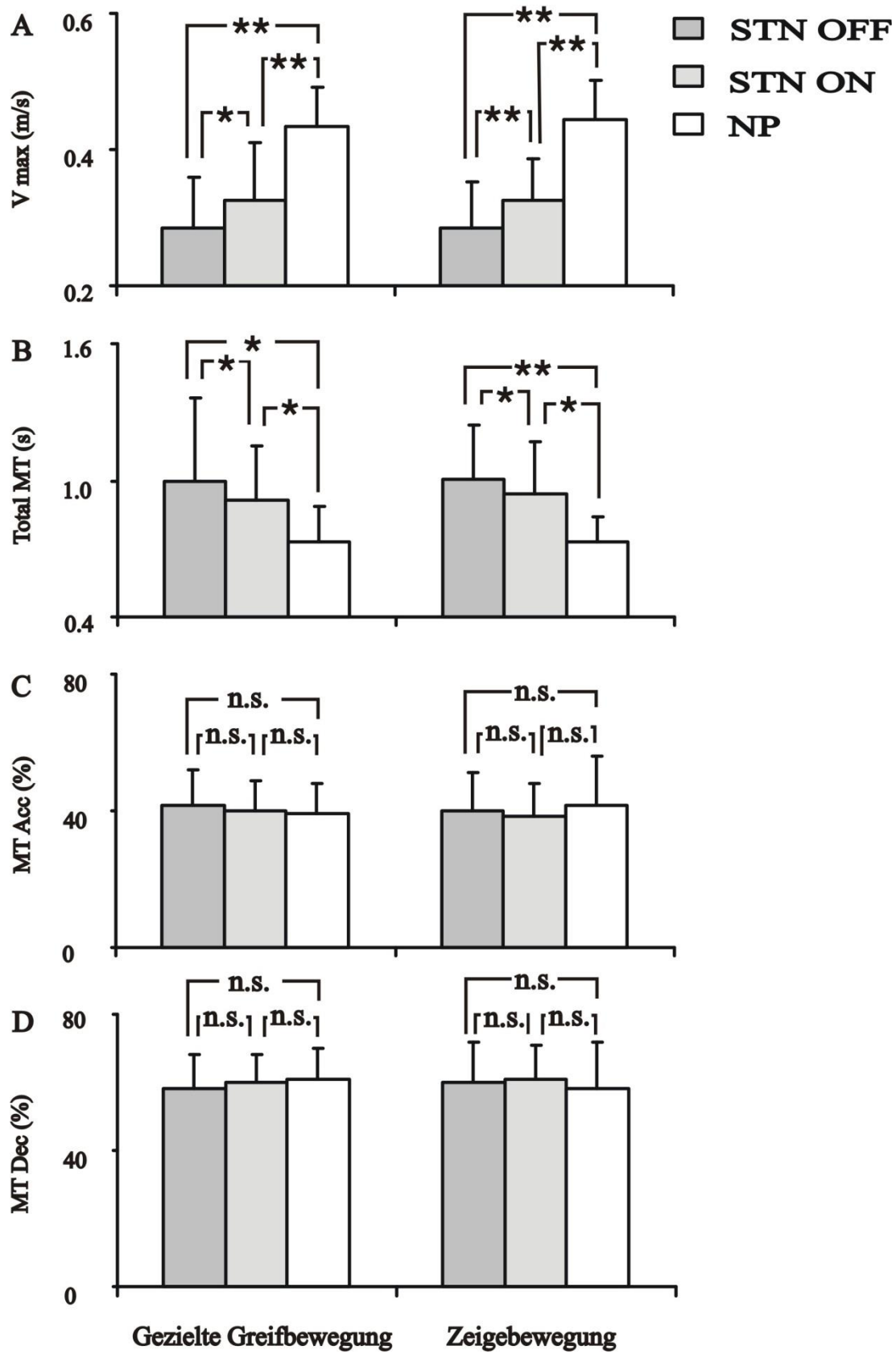
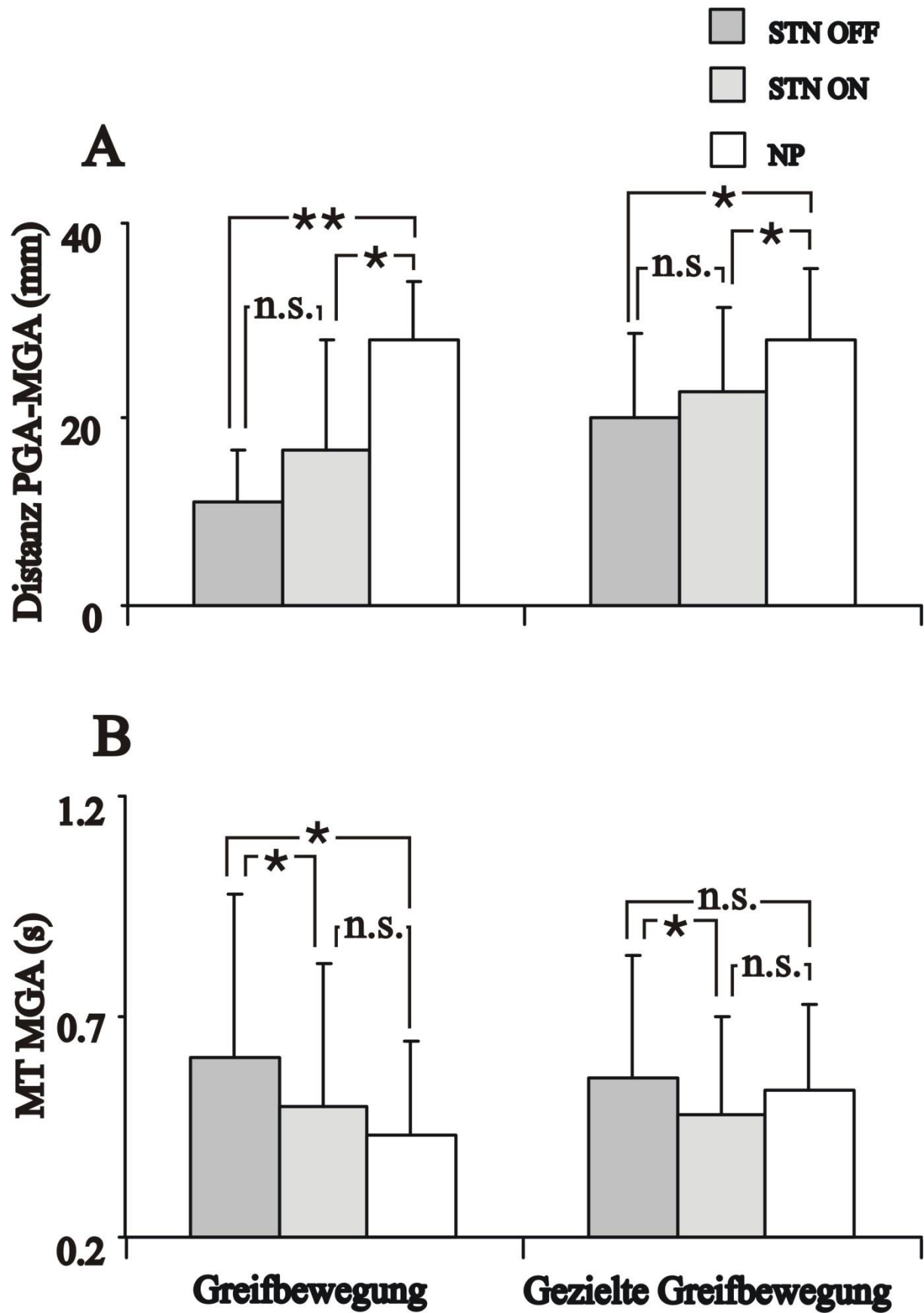


Abbildung 4



## Danksagung

---

Für die Bereitstellung dieses interessanten Themas möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. -Dr. med. Jens Volkmann herzlich bedanken sowie für den freundlichen Umgang und die Geduld. Für die Möglichkeit, diese Arbeit in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel durchführen zu können, danke ich Herrn Prof. Dr. med. G. Deuschl.

Frau Anke Hoff danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Patientenbetreuung. Insbesondere danken möchte ich Frau Dr. med. Monika Pötter-Nerger, die mich während der gesamten Zeit intensiv betreute und mir stets mit guten Ratschlägen und konstruktiver Kritik zur Seite stand.

Nicht zuletzt möchte ich mich für den starken Rückhalt bei meiner Schwester bedanken, welche zu jedem Zeitpunkt Verständnis zeigte und motivierende Worte fand. Meinen Töchtern Laura und Sophie danke ich für ihr allseits fröhliches und liebevolles Lächeln.